

Aus

Physiologisches Institut III
Leiter: Prof. Dr. Klinke

**Corticale Potentiale bei der gehörlosen weißen Katze, evoziert durch
elektrische Reizung des Hörnervs.**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs
Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am
Main,

vorgelegt von Carsten Fritzsch
aus Leipzig,

Frankfurt am Main, 1998.

Dekan: Prof. Dr. med. G. von Jagow
Referent: Prof. Dr. med. R. Klinke
Koreferent: Prof. Dr. med. E. Stürzenbecher

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.1999

Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	10
2.1. DER TAUBE PATIENT	10
2.2. DIE ANATOMIE DES INNENOHRS UND DIE PHYSIOLOGIE DES HÖRENS	11
2.3. COCHLEAIMPLANTATE.....	13
2.4. GEHÖRLOSE WEIßE KATZEN ALS MODELL FÜR PRÄLINGUAL ERTAUBTE KINDER	14
2.4.1. KATZEN ALS MODELL FÜR DIE UNTERSUCHUNG ZENTRALER AUDITORISCHER VERARBEITUNG	14
2.4.2. DER GENETISCHE DEFEKT DER GEHÖRLOSEN WEIßEN KATZEN.....	16
3. METHODEN.....	18
3.1. PRÄPARATION, ANÄSTHESIE UND ÜBERWACHUNG DER VERSUCHSTIERE.....	18
3.2. ABLAUF DER AKUTEN VERSUCHE.....	19
3.3. ELEKTRODENARTEN	20
3.3.1. STIMULATION	20
3.3.1.1. SILBERELEKTRODEN FÜR STIMULATION AM RUNDEN FENSTER ..	20
3.3.1.2. INTRACOCHELÄRE STIMULATION MIT EINER NUCLEUS 22- ELEKTRODE.....	21
3.3.2. ABLEITELEKTRODEN.....	23
3.4. STIMULATION UND DATENAUFNAHME	25
3.4.1. ELEKTRISCHE STIMULATION	25

3.4.1.1. REIZANORDNUNG	25
3.4.1.2. BERECHNUNG DES AKTUELLEN REIZES AUS DER EINGESTELLTEN DÄMPFUNG.....	27
3.4.2. AKUSTISCHE STIMULATION	27
3.4.3. DATENAUFNAHME.....	28
3.5. METHODIK DER COMPUTERAUSWERTUNG DER CORTICALEN ANTWORTEN.....	30
3.5.1. ERSTELLUNG DER INTENSITÄTSFUNKTIONEN	30
3.5.2. SÄTTIGUNGSFUNKTIONEN ZUM ANPASSEN DER INTENSITÄTSFUNKTIONEN	30
3.5.3. METHODEN DER ANPASSUNG DER INTENSITÄTSFUNKTIONEN	32
3.5.4. COMPUTERPROGRAMM NETFIT V4.00	32
 4. RESULTATE	 34
4.1. EIGENSCHAFTEN DER ELEKTRISCH EVOZIERTEN CORTICALEN POTENTIALE.....	34
4.1.1. EIGENSCHAFTEN DER AUFNAHMEDATEN	34
4.1.2. CHARAKTERISTIKA DER ANTWORTEN MIT MITTLERER LATENZ.....	34
4.1.2.1. DIE POTENTIALVERLÄUFE DER ELEKTRISCH EVOZIERTEN POTENTIALE AN DEN JEWEILS EMPFINDLICHSTEN CORTEXAREALEN.....	34
4.1.2.2. DAS AUFTRETEN NEUER MAXIMA BEI BESTIMMTEN REIZSCHWELLEN	36
4.1.3. DIE POTENTIALVERLÄUFE DER ELEKTRISCH EVOZIERTEN POTENTIALE IN ABHÄNGIGKEIT VON CORTEXPOSITION UND COCHLEAREIZORT	38
4.2. LATENZVERLÄUFE IN ABHÄNGIGKEIT VOM COCHLEÄREM REIZORT UND DER CORTICALEN ABLEITPOSITION.....	42
4.3. INTENSITÄTSFUNKTIONEN.....	42
4.3.1. EIGENSCHAFTEN UND KONSTRUKTION.....	42
4.3.2. ABHÄNGIGKEIT ZWISCHEN VERLAUF UND CORTEXPOSITION.....	46
4.3.3. AUSWERTUNG DER INTENSITÄTSFUNKTIONEN	52

4.4. SCHWELLENFUNKTIONEN	56
4.4.1. EIGENSCHAFTEN UND KONSTRUKTION.....	56
4.4.2. ABHÄNGIGKEIT DER SCHWELLEN VON CORTEXPOSITION UND COCHLEAREIZORT	56
4.5. ABHÄNGIGKEIT DER SCHWELLEN UND AMPLITUDEN VON DER NARKOSETIEFE DES TIERES	62
4.6. ZUSAMMENFASSUNG DER RESULTATE	64
 5. DISKUSSION	 65
5.1. ALLGEMEINE METHODISCHE PROBLEME	65
5.1.1. ALLGEMEINE FEHLERQUELLEN.....	65
5.1.1.1. KATZENÜBERWACHUNG.....	65
5.1.1.2. REIZANORDNUNG	65
5.1.1.3. MEßELEKTRODEN.....	66
5.1.2. GRENZEN UND AUFLÖSUNG.....	66
5.1.2.1. ELEKTRODENPLAZIERUNG.....	66
5.1.2.2. BEGRENZUNGEN DES MEßBEREICHS.....	67
5.2. DIE INTRACOCHELÄRE STIMULATION	67
5.3. TONOTOPIE DES AUDITORISCHEN KATZENCORTEX.....	71
5.4. DIE CORTICALEN ANTWORTEN UND IHRE LATENZEN.....	74
5.5. DIE INTENSITÄTSFUNKTIONEN	77
5.5.1. GRENZEN DER ERWEITERTEN SÄTTIGUNGSFUNKTION	77
5.5.2. VERLAUFSCHARAKTERISTIK.....	78
5.5.3. VERGLEICH MIT INTENSITÄTSFUNKTIONEN ANDEREN KATZEN.....	78
5.6. DISKUSSION DER GEMESSENEN SCHWELLEN.....	79
5.6.1. FEHLERQUELLEN BEI DER SCHWELLENBERECHNUNG.....	79
5.6.2. VERGLEICH MIT DER CORTICALEN TONOTOPIE BEI GESUNDEN KATZEN	80

5.7. VERGLEICH MIT ANDEREN KATZEN	83
6. LITERATUR.....	86
7. ANHANG.....	93

Abkürzungsverzeichnis

AAF:	Anteriores auditorisches Feld
Abb.:	Abbildung
AI:	Primärer auditorischer Cortex
CF:	Charakteristische Frequenz
dB:	Dezibel
EPSP:	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
GWK:	Kongenital gehörlose weiße Katze
Hz:	Hertz
IPSP:	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
MLR:	Evoziertes Potential mittlerer Latenz (middle latency response)
V:	Volt

Corticale Potentiale bei der connatal gehörlosen weißen Katze, evoziert durch elektrische Reizung des Hörnervs

1. Zusammenfassung

Die Wahrnehmung unterschiedlicher Tonhöhen ist entscheidend für die Funktion von Cochleaimplantaten bei gehörlosen Patienten. Eine Möglichkeit der Frequenzcodierung bei diesen Implantaten besteht in der elektrischen Reizung verschiedener Positionen in der Cochlea. In Hinblick auf die Implantation angeboren gehörloser Kinder stellt sich die Frage, ob auch ein naiver Cortex cochleotop gegliedert ist. Besteht die Notwendigkeit, die neuronalen Netze erst durch akustische Stimuli zu trainieren, oder ist die Ausbildung einer corticalen Tonotopie auch ohne akustische Reize möglich? Dies wurde modellhaft an kongenital gehörlosen weißen Katzen untersucht, die keinerlei Hörerfahrung besaßen.

Diesen Katzen wurde unter Narkose ein humaner Reizelektrodensatz (Nucleus 22) durch das runde Fenster in die Scala tympani eingesetzt. Der Hörnerv wurde durch biphasische elektrische Impulse (200 μ s pro Phase) stimuliert. Die Reizorte in der Cochlea entsprachen bei normal hörenden Katzen apikal ungefähr 8 kHz (Implantatringe 1 und 2) und basal ungefähr 20 kHz (Ringe 7 und 8). Auf dem primären auditorischen Cortex (AI) wurden an verschiedenen Stellen mit Hilfe von Silber-Mehrfachelektroden Oberflächenpotentiale abgeleitet. Mit Hilfe selbstentwickelter Computerprogramme wurden Intensitätsfunktionen auf Basis der corticalen evozierten Potentiale mittlerer Latenz erstellt und an Sättigungsfunktionen angepaßt. Maxima und Dynamikbereiche wurden in Abhängigkeit von Cochleareizort und Cortexposition bestimmt. Ebenso wurden die Latenzen der Antworten gemessen und Schwellenfunktionen errechnet.

Gehörlose weiße Katzen zeigten in akuten Versuchen bei elektrischer Reizung des Hörnervs corticale evozierte Potentiale, die in Aussehen und Latenz mit akustisch evozierten Potentialen normal hörender Katzen vergleichbar waren. Auf dem primären auditorischen Cortex fanden sich jeweils zu den Cochleareizorten korrespondierende Areale, die sich durch niedrige Schwellen, große Dynamik und große Maximalamplituden auszeichneten. Die größte Reaktion bei Elektrodenkombination 1/2 lag konstant 0.5-1.5 mm weiter caudal als bei Kombination 7/8.

Die bei den gehörlosen Katzen gefundenen Beziehungen zwischen empfindlichen Cortexarealen und cochleärem Reizort sind mit denen normal hörender, akustisch stimulierter Katzen vergleichbar (z.B. Harrison et al., 1993; Rajan et al., 1993). Obwohl die untersuchten Katzen keinerlei Hörerfahrung besaßen, war bei elektrischer Reizung des Hörnervs eine deutliche corticale Tonotopie festzustellen, die sich sowohl in den Schwellenverläufen der Oberflächenpotentiale als auch im Dynamikbereich der angepaßten Intensitätsfunktionen zeigte. Eine cochleotopie Organisation des primären auditorischen Cortex ist also auch ohne Hörerfahrung möglich.

2. Einleitung

2.1. Der taube Patient

Die Sprache ist die Grundlage menschlicher Kommunikation. Die Entwicklung von Intelligenz und Persönlichkeit ist eng an die Sprachentwicklung gekoppelt. Voraussetzung für das Erlernen der Sprache und für die Kontrolle des Sprechens ist der Hörsinn. Kindern mit angeborener Taubheit bzw. Kindern, die vor dem Spracherwerb ertaubt sind (prälinguale Taubheit), ist durch den fehlenden auditorischen Stimulus das Erlernen der Sprache verwehrt. Ein Verlust des Gehörs kann so besonders bei Kindern ausgeprägte Entwicklungsstörungen der geistigen Fähigkeiten zur Folge haben und zur gesellschaftlichen Isolation des Kindes führen (Kammerer, 1988; Klinke et al., 1997).

Man differenziert zwischen hereditärer und erworbener Schwerhörigkeit bzw. Taubheit (Spoendlin, 1979). Hereditäre Schwerhörigkeit folgt in 85-90% der Fälle dem autosomal-rezessiven Erbgang. Im Rahmen klinischer Syndrome kommen Hörstörungen beispielsweise beim Usher-Syndrom, Pendred-Syndrom, Lang-Jervell-Nielson-Syndrom, Alport-Syndrom und Waardenburg-Syndrom vor (von Harnack, 1994; Poeck und Hacke, 1998; Naumann und Scherer, 1998). Ursachen erworbener Taubheit können traumatischer, entzündlicher oder toxischer Natur sein. Akustische Traumata und Felsenbeinfrakturen können das Corti-Organ schädigen und so auch sekundär eine Degeneration der Hörnervenfasern hervorrufen. Bakterielle Erkrankungen (z.B. Meningokokkenmeningitis, Scharlach, Tuberkulose) und virale Infektionen (z.B. Mumps, Masern) können über entzündliche Prozesse eine beidseitige Ertaubung mit hohem Neuronenverlust zur Folge haben. Länger andauernde chronische Mittelohrentzündungen können mit Schwerhörigkeit einhergehen und so Spracherwerb und Sprachkompetenz erheblich beeinträchtigen (Welsh et al., 1996).

Läsionen des äußeren Gehörgangs oder des Mittelohrs können eine Schalleitungsschwerhörigkeit zur Folge haben. Eine Schallempfindungsschwerhörigkeit (sensorineurale Schwerhörigkeit) resultiert aus Läsionen des Innenohrs, des Hörnervs oder der zentralen Hörbahn. Vom Corti-Organ geht die sensorische Schwerhörigkeit aus. Die neurale Schwerhörigkeit findet ihren Ursprung meist in Schäden des Hörnervs, hervorgerufen in erster Linie durch Akustikusneurinome am Kleinhirnbrückenwinkel. Degenerative, vaskuläre, neoplastische oder auch

demyelinisierende Erkrankungen können ebenfalls zu einer neuralen Schwerhörigkeit führen, wenn sie die zentrale Hörbahn mitbetreffen.

Besteht cochleäre Taubheit oder eine Schwerhörigkeit mit durch Hörgerät nicht mehr nutzbaren Hörresten, so sind Hörprothesen (Cochleaimplantate) bei intakter zentraler Hörbahn in der Lage, Höreindrücke durch direkte elektrische Stimulation des Hörnervs zu vermitteln (Klinke und Hartmann, 1979; Übersicht bei Miller und Spelman, 1990). In dieser Arbeit wurde untersucht, ob - auch bei einer akustisch unerfahrenen zentralen Hörbahn - evozierte Potentiale auf der primären Hörrinde des Tiermodells „Gehörlose weiße Katze“ ableitbar sind, und ob eine Abhängigkeit vom Stimulationsort in der Cochlea erkennbar ist.

2.2. Die Anatomie des Innenohrs und die Physiologie des Hörens

Schallwellen erreichen das Hörorgan hauptsächlich über Ohrmuschel und Gehörgang. Das Trommelfell wird durch die Schalldruckunterschiede in Schwingung versetzt. Im Mittelohr überträgt die Gehörknöchelchenkette die Schwingungen des Trommelfells auf die Membran des ovalen Fensters (Übersicht bei Jahn und Santos-Sacchi, 1988). Die Hebelkonstruktion der Gehörknöchelchenkette und die Flächenunterschiede zwischen Trommelfell und ovalem Fenster bewirken eine Impedanzwandlung und so eine starke Reduzierung der Reflektion der Schallenergie am ovalen Fenster. Dadurch wird eine verlustarme Übertragung der Schallenergie von der Luft auf die Perilymph-Flüssigkeit der Scala vestibuli ermöglicht.

Die Schwingungen der Membran des ovalen Fensters führen zu wellenförmigen Volumenverschiebungen der Perilymphe in den Scalae vestibuli et tympani (Zenner, 1994). Gleichzeitig kommt es zur Auslenkung der Membran des runden Fensters am Ende der Scala tympani. Da die Wände der zwischen Scala vestibuli und tympani eingelagerten Scala media nachgiebig sind, können diese Volumenverschiebungen 'kurzgeschlossen' werden, ohne über das Helicotrema laufen zu müssen. Das führt zum Schwingen von Basilarmembran und Reissner-Membran der Scala media zwischen der Scala vestibuli und der Scala tympani.

Wellengeschwindigkeit und Wellenlänge dieser vom ovalen Fenster ausgehenden Wanderwelle nehmen kontinuierlich ab. Eine zunehmende Verbreiterung der Basilarmembran und ihre gleichzeitig abnehmende Steifheit wird dafür verantwortlich gemacht. Parallel dazu wächst die Amplitude der Wanderwelle vom ovalen Fenster ausgehend zu einem

Maximum an, um dann sehr schnell zu verebben. Der Ort der maximalen Auslenkung des Endolymphschlauchs ist charakteristisch für die Frequenz des gehörten Tons. Die Maxima hoher Frequenzen liegen im basalen, die niedriger Frequenzen im apikalen Bereich der Basalmembran (Ortstheorie, v. Békésy, 1960).

Durch Verschiebung der Tektorialmembran bewirken Schwingungen des Endolymphschlauchs gegen die Basilarmembran ein Abscheren der Stereozilien der Haarzellen im Corti-Organ. Dies stellt den adäquaten Reiz für die Haarzellen dar und löst deren Erregung aus, führt also zur mechanoelektrischen Transduktion der Signale (Flock, 1971; Pickles, 1988). Bei Frequenzen von weniger als 4 kHz kann das Ohr auch ohne die Frequenzdiskrimination der Wanderwelle entlang der Basilarmembran Informationen über die Zeitstruktur des Schallreizes gewinnen. Die neuronalen Entladungen im Hörnerven treten frequenzgekoppelt zu bestimmten Zeitpunkten eines zyklischen Reizes auf (Periodizitätsanalyse).

Von den 30.000 Hörnervenfaseren entspringen ca. 95% von den inneren Haarzellen, obwohl diese den kleineren Teil der insgesamt ca. 25.000 Haarzellen darstellen. Äußere und innere Haarzellen beeinflussen sich gegenseitig, wobei erstere reizsynchron im Sinne einer Verstärkung oszillieren können. Dieses Phänomen scheint für besonders niedrige Schwellen innerhalb eines jeweiligen ortscharakteristischen, engen Frequenzbereiches verantwortlich zu sein. Die ca. 1800 efferenten Nervenfasern enden an den Haarzellen und können dort beispielsweise bestimmte Frequenzen hemmen, was wahrscheinlich die 'Ausfilterung' störender Umgebungsgeräusche ermöglicht (Klinke und Galley, 1974). Die bipolaren Nervenzellen des Ganglion spirale im Spindelkanal der Ohrschnecke ziehen mit ihren peripheren Ausläufern zu den Hörzellen, mit ihren zentralen Ausläufern bilden sie den Hörnerv. Otte et al. (1978) zeigen eine unterschiedliche Abnahme der Anzahl der Spiralganglionzellen bei gehörlosen Patienten in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Ursache.

Zentrale Axone der Hörnervenfaseren ziehen vom Ganglion spirale zu den anteroventralen, posteroventralen und dorsalen Cochleariskernen, wobei eine tonotopische Aufteilung der Kerne mit unterschiedlicher Komplexität besteht (Übersicht bei Popper und Fay, 1992; s.a. Edgerton et al., 1982). Laterale Hemmung bewirkt Kontrastierung (Unterdrückung des Rauschens). In der oberen Olive und im Nucleus accessorius kommt es erstmals zum Empfang kontralateraler Impulse und es findet ein Intensitäts- und Laufzeitvergleich statt, der u.a. für das Richtungshören notwendig ist. Nach Kreuzung zur Gegenseite ziehen die Fasern zu den unteren

Vierhügel. Es besteht eine tonotope Gliederung der Colliculi inferiores (Merzenich und Reid, 1974; s.a. Caird und Klinke, 1987). Sie bilden eine größere Relaystation und zudem vergleichen sie auch die sensorische Analyse der Cochleariskerne mit der Raumanalyse der oberen Olive. Über den Thalamus erreichen die Fasern schließlich die Hörrinde.

Das auditive Projektionsfeld (AI) ist tonotop gegliedert und auf der Heschlschen Querwindung lokalisiert (Betrand et al., 1991). Bei der Katze projizieren sich auf AI hohe Frequenzen nach rostral und tiefe nach caudal (z.B. Imig und Reale, 1980; siehe auch 5.3), während auf dem weiter rostral lokalisierten anterioren auditorischen Feld (AAF) der Katze eine im Vergleich dazu inverse Tonotopie besteht. Die primäre Hörrinde schließlich wird umgeben von der auditiven Assoziationsrinde (AII), der besondere Bedeutung für die Bearbeitung von Tonkombinationen und zeitliche Verzögerungen von Tönen zugeschrieben wird. Kurze Assoziationsfasern projizieren schließlich beim Menschen zur Wernickeschen Spracharea (Peters und Jones, 1991).

2.3. Cochleaimplantate

Besteht eine beidseitige cochleäre Taubheit oder eine Schwerhörigkeit mit durch Hörgerät nicht nutzbaren Hörresten, so ist die Möglichkeit gegeben, durch elektrische Reizung von Nervenfasern Höreindrücke auszulösen (Brackman, 1976; Tonndorf, 1977; Klinke und Hartmann, 1979). Voraussetzung ist eine erhaltene Leitfähigkeit des N. cochlearis und eine intakte zentrale Hörbahn. Dies wird zunächst mit dem Promontorialtest überprüft. Dabei werden über eine Nadelelektrode Impulsströme am Promontorium appliziert. Bei manchen Patienten kann der subjektive Höreindruck durch zusätzliche Ableitung elektrisch ausgelöster Hirnstammpotentiale (E-BSR) objektiviert werden. Fällt der Test positiv aus, ist die wesentliche Voraussetzung für die Implantation einer elektronischen Hörprothese gegeben („Innenohrprothese“).

Die permanenten, mehrkanaligen Reizelektroden werden durch das runde Fenster in die Schnecke eingeführt. Da die einzelnen Elektroden unterschiedlich weit in der Scala tympani liegen, können verschiedene Abschnitte des Hörnervs getrennt gereizt werden (tonotope Reizung). Limitiert wird die Auflösung dieser mehrkanaligen Reizsysteme allerdings durch beträchtliche Kurzschlüsse zwischen den einzelnen Kanälen (Hartmann und Klinke, 1990). Die akustische Information wird in einem am Körper zu tragenden Prozessor in elektrische Signale umgewandelt und

über Radiowellen den im Mastoidknochen eingelassenen Empfänger transcutan übertragen. Bei entsprechendem Hörtraining kann damit ein begrenztes Sprachverstehen erreicht werden (z.B. Schindler und Merzenich, 1985; Dowell et al., 1995; Tyler und Summerfield, 1996).

Die Ergebnisse sind besser bei den nach Spracherwerb Ertaubten (postlingual ertaubt), die möglichst schon im ersten Jahr nach der Ertaubung operiert werden sollten, als bei den vor dem Spracherwerb Ertaubten (prälingual Ertaubten). Wenn bei Kleinkindern die Implantation schon ab dem zweiten Lebensjahr - spätestens aber im Vorschulalter - erfolgt, sind ein ausreichendes Sprachverstehen und ein normaler Spracherwerb möglich. Im Schulalter werden die Ergebnisse zunehmend weniger günstig. Bei taub geborenen Erwachsenen ist ein nennenswerter Nutzen wegen der Entwicklungsdefizite und der Deprivation der zentralen Hörbahnen nicht mehr zu erwarten (Eddington et al., 1978; Busby et al., 1992). Es werden während der Reifung des zentralen auditorischen Systems bestimmte Zeitfenster bzw. kritische Perioden postuliert. Eine möglichst zeitige Implantation der betroffenen Patienten scheint daher günstig (Lehnhardt und Bertram, 1991; Lenarz et al., 1994; Blamey 1995; Dowell et al. 1995; NIH Consensus Statement, 1995). Allerdings ist neben der Diagnosesicherung bei den jungen Patienten das Einsetzen eines Implantats in den wachsenden Schädel problematisch. Eine gute Kenntnis kritischer Phasen der zentralen auditorischen Reifung ist demzufolge wünschenswert. Es stellt sich die Frage, bis zu welchem Alter ist es notwendig, diese Patienten mit einer Innenohrprothese zu versorgen?

2.4. Gehörlose weiße Katzen als Modell für prälingual ertaubte Kinder

2.4.1. Katzen als Modell für die Untersuchung zentraler auditorischer Verarbeitung

Die Projektion von der Cochlea auf den auditorischen Cortex der Katze, die auf Messungen von akustisch evozierten Potentialen basiert, ist Bestandteil zahlreicher früherer Arbeiten, z.B. Woolsey und Walzl (1942), Ades (1943), Rose und Woolsey (1949). Woolsey beschreibt die Repräsentation der einzelnen Cochleapositionen auf den zentralen corticalen Feldern AI, AII, SF und Ep (Woolsey, 1960). Die cochleotopie Gliederung des auditorischen Cortex der Katze ist durch intensive Mikroelektroden-Studien belegt, z.B. Evans et al. (1965), Merzenich et al. (1975), Goldstein und Abeles (1975), Imig und Reale (1980), Harrison et al. (1993), Rajan et al. (1993). Eine ähnliche, cochleotopie Gliederung des menschlichen

auditorischen Cortex ist sowohl mit auditorisch evozierten Potentialen (Betrand et al., 1991) als auch mit der Positron Emissions Tomographie (PET; Lauter et al. 1985) nachgewiesen worden.

Die Messung der Antworten einzelner Zellen oder Zellfasern der Hörbahn, um die jeweilige Frequenzauflösung zu bestimmen, ist eine zeitaufwendige Methode. Es bietet sich als Alternative die Aufnahme evozierter Potentiale an. Diese Methode liefert Informationen über die integrierte neurale Aktivität und kann auch an wachen Versuchstieren durchgeführt werden. Bei implantierten Elektroden besteht die Möglichkeit der Erfassung von Langzeitveränderungen.

Evozierte Potentiale des Menschen werden nach der Zeit ihres Auftretens untergliedert. Die Zuordnung zwischen den evozierten Potentialen und ihren anatomischen Ursprungsorten wird nach zentral hin zunehmend schwieriger und komplexer. Frühe evozierte Potentiale besitzen eine Latenzzeit von bis zu zehn Millisekunden. In diese Zeit fallen das Mikrophonpotential, das Summenaktionspotential und die Hirnstammpotentiale (BSR). Bei den Hirnstammpotentialen unterscheidet man wiederum die Wellen I-VII. Sie werden Entstehungsorten auf der Hörbahn zugeordnet (z.B. Kraus und McGee, 1992). Als Antworten mittlerer Latenz (MLRs) bezeichnet man eine Folge positiver und negativer Wellen (N0, P0, N1, P1, N2), die im Zeitraum von 10 bis 50 ms nach Reiz auftreten. Eine nützliche Eigenschaft der MLRs zeigt sich darin, direkt oberhalb der Schwelle steil anzusteigen.

Hilfreich für die Aufzeichnung dieser Potentiale ist die Verwendung einer computerunterstützten Mittelungstechnik. Durch mehrfache Aufnahme der Potentialschwankungen in der gewählten Zeit nach der Reizapplikation können die einzelnen Potentialverläufe summiert werden. Inkohärentes Rauschen addiert sich durch Summation seiner positiven und negativen Anteile heraus. Das Signal-Rauschverhältnis wird verbessert nach $\frac{N}{\sqrt{N}}$, wobei N die Anzahl der einzelnen Aufzeichnungen entspricht. Bei unseren Versuchen erwies sich eine Anzahl von 50-100 Aufzeichnungen in der Regel als ausreichend, um die nicht reizabhängigen Signale wie Brummen, Rauschen und Ruhe-EEG auszufiltern.

2.4.2. Der genetische Defekt der gehörlosen weißen Katzen

Erbliche Taubheit ist bei Säugetieren oft mit Pigmentstörungen assoziiert. Charakteristisch sind Hypopigmentation von Iris, Haut und Haaren. Katzen mit diesem genetisch bedingten Pigmentdefekt und gleichzeitiger möglicher Taubheit besitzen ein stumpfes, weißes Fell. 1847 beschrieb Sichel (Zit. nach Bamber, R.C., 1929), daß nur Katzen mit blauen Augen einen Gehörverlust aufweisen, während gelbe Augenfarbe nicht mit Innenohrdegeneration assoziiert ist. Ist ein Auge blau und das andere gelb, so besteht nur auf Seite des blauen Auges die Möglichkeit der Innenohrdegeneration (Bamber, R.C., 1933), während die gelbe Seite normal hörend ist. Bei den weißen Katzen in der hier untersuchten Zucht war die Innenohrdegeneration auffallend oft mit einem langen, weißen Fell assoziiert (Heid. et al., 1997). In der vorliegenden Arbeit wurden beidseitig gehörlose weiße Katzen als Modell für prälingual ertaubte Kinder verwendet.

Ein den weißen Katzen ähnelndes Syndrom hat Waardenburg für den Menschen beschrieben. Auffällig beim Menschen sind Hypopigmentation von Iris, Kopfhaut und Hautregionen, gepaart mit einer cochleosacculären Innenohrdegeneration (Typ Scheibe; Fisch, 1959). Nach Balling konnte mit orientierenden genetischen Studien bei weißen Katzen die Beteiligung der PAX-3 Gene wie beim Menschen allerdings nicht belegt werden (Balling, persönliche Mitteilung).

Der Ausfall eines peripheren Sinnesorgans geht prinzipiell mit einer deutlichen zentralnervösen Regression einher. Pasic und Rubel (1989) und Pasic et al. (1994) bewiesen die hohe Geschwindigkeit regressiver Vorgänge im zentralen auditorischen System: Nach Unterdrückung der neuronalen Aktivität im Hörnerv durch Cochleaablation konnten bereits 17 Stunden später Schrumpfung von Zellen im Nucleus cochlearis nachgewiesen werden. Bei Ausfällen des auditorischen Systems sind zur Zeit bereits gute prothetische Versorgungsmöglichkeiten beispielsweise durch Hörgeräte und Cochleaimplantate möglich. Es müssen daher bei den betroffenen Patienten zum Erhalt der zentralnervösen Funktionen rechtzeitig Hörprothesen eingesetzt werden.

Beim Tiermodell „Gehörlose weiße Katze“ kommt es zu einer primären Degeneration des Corti-Organes (z.B. Mair, 1973; Schwarz und Higa, 1982). Rebillard et al. (1981) wiesen auf eine hohe interindividuelle Variabilität der Degeneration hin, die sowohl physiologisch als auch histologisch erkennbar ist. Neben den Haarzellen sind die Stützzellen,

Tektorial- und Reißnermembran betroffen (Heid et al., 1997 und 1998). Sekundär degeneriert das Ganglion spirale. Auch im anteroventralen Nucleus cochlearis lassen sich sekundäre Degenerationserscheinungen feststellen. So ist bei einseitig gehörlosen weißen Katzen auf der 'gehörlosen' Seite eine besonders starke Abnahme der Zellgröße der Neurone erkennbar, und auch contralateral ist die Zellgröße im Vergleich zu hörenden Katzen deutlich reduziert (Elverland, 1984; Heid et al., 1998). Heid et al. (1998) stellten einen altersabhängigen Degenerationsprozess des Corti-Organ mit Abnahme der Neuronenzahl des Spiralganglions fest. Betroffen sind in erster Linie die basale und mittlere Windung der Schnecke, der apikale Anteil bleibt weitestgehend verschont. Eine elektrische Stimulation des Hörnervs scheint jedoch bei Jungtieren durch die Altersabhängigkeit des Degenerationsprozesses möglich und kann möglicherweise die sekundären neuronalen Degenerationen abschwächen. Auch bei erwachsenen Tieren bleiben ausreichend primäre afferente Fasern des Hörnervs erhalten, die nachweislich für eine elektrische Stimulation geeignet sind (Hartmann et al., 1997a, b). Da die Degeneration der Cochlea der weißen Katzen bereits vor dem Erreichen einer Hörfähigkeit eintritt, bleibt ihr Cortex unbeeinflusst von akustischen Reizen. Nach Moore (1981) und Romand (1983) fängt die bei Geburt unreife Cochlea der Katzen erst 3 Wochen nach Geburt an, Mikrophonpotentiale und Summationspotentiale zu erzeugen. In dieser Arbeit wurden nur weiße Katzen verwendet, bei denen drei Wochen nach Geburt und später keine akustischen evozierten Hirnstammpotentiale (BSRs) bei Schalldruckpegeln bis zu 120 dB gefunden werden konnten. Diese weißen Katzen besaßen demnach keine Hörerfahrung. Dadurch eignen sie sich besonders als Modell, genetische und erworbene Faktoren, die zur Verknüpfung der beteiligten neuronalen Netze führen, zu differenzieren.

In dieser Arbeit wurden weiße Katzen verwendet, die weder Hörerfahrung besaßen, noch vorher irgendwie elektrisch stimuliert wurden. Es wurde in akuten Versuchen der Hörnerv mittels Cochleaimplantat elektrisch gereizt: Dabei wurde die Frage gestellt, ob sich beim Tiermodell „Gehörlose weiße Katze“ evozierte Potentiale auf dem primären auditorischen Cortex überhaupt nachweisen lassen. Weiterhin wird der Frage nachgegangen, inwieweit solche Potentiale vom Stimulationsort in der Cochlea abhängig sind.

3. Methoden

3.1. Präparation, Anästhesie und Überwachung der Versuchstiere¹

Für die akuten Versuche wurden eine normal hörende und sieben gehörlose weiße Katzen beiderlei Geschlechts im Alter von elf Monaten bis zu drei Jahren verwendet. Die bilaterale Gehörlosigkeit wurde durch das Fehlen der Hirnstammpotentiale (BSRs) nach akustischer Reizung mit 120 dB Schalldruckpegel nachgewiesen. Für die akuten Versuche wurde nach Prämedikation mit Atropinsulfat die Narkose mit einem Gemisch aus 3 Teilen Combelen® und 7 Teilen Ketavet® eingeleitet (insgesamt 0.7 mg/kg Körpergewicht). Danach wurde die Barbituratnarkose mit einem Nembutal®-Ringer-Gemisch (1:4) bis zu Versuchsende aufrechterhalten. 5 ml einer 5%-Glucoselösung wurden jeder Katze nach der Operation i.v. verabreicht. Während des Versuchsablaufs wurden die Katzen kontinuierlich mit einer zucker- und elektrolythaltigen Nährlösung versorgt.

Ein venöser Zugang zum Kreislauf der Katze wurde über die freipräparierte Vena femoralis erreicht. Ein in die Arteria femoralis eingebundener Katheter ermöglichte über ein Statham-Element eine kontinuierliche Überwachung des arteriellen Blutdrucks. Eine Durchspülung des Katheters mit isotoner Kochsalzlösung verhinderte Thrombenbildung. Über eine nach Tracheotomie implantierte Y-förmige Trachealkanüle erfolgte die kontrollierte Beatmung der Katze mit einer Starling-Atempumpe. Der Kohlendioxid-Anteil der Expirationsluft wurde kontinuierlich gemessen und unter 3,9 Vol.% gehalten. Eine Rektalsonde diente zur Temperaturüberwachung. Durch eine in den Regelkreis integrierten Heizdecke wurde so die Temperatur möglichst auf über 37,6 °C gehalten. Mit einem Medianschnitt der Kopfschwarte entlang der Sutura sagitalis und Y-förmiger Schnitterweiterung in Höhe des ersten Halswirbels wurde der Schädel der Katze freipräpariert. Muskulatur und Haut wurden abgetragen. Die Durchtrennung der knorpeligen äußeren Gehörgänge erfolgte nach beiderseitiger Darstellung fünf Millimeter vor dem Porus acusticus. Nach Abtragung der Halsmuskulatur wurden die Bullae tympani dargestellt (siehe bei Hartmann et al., 1984).

¹ Die Narkose und die operativen Eingriffe wurden entsprechend den tierschutzrechtlichen Bedingungen durchgeführt und von Prof. Klinke oder einem autorisierten Vertreter vorgenommen.

3.2. Ablauf der akuten Versuche

Nach der Präparation wurden die Versuchstiere in einen stereotaktischen Halter (LPC) eingespannt. Metallstifte in den Gehörgangsstümpfen, Augen- und Oberkieferzahnstützen dienten zur Positionierung des Katzenschädels. Mit Dentalkunststoff wurde der Schädel am Vertex fixiert. Der hintere untere Quadrant der Bullae wurde mit einem Rosettenbohrer eröffnet. Damit war ein Zugang zum runden Fenster für die Elektrodenimplantation geschaffen. Unter Kontrolle eines Stereo-Operationsmikroskopes konnten so Ag-AgCl-Elektroden am Rand des runden Fensters plaziert werden. Diese ermöglichte eine elektrische Stimulation des Hörnervs und die Messung der Summenaktionspotentiale (A-CAP) mit einer indifferenten Elektrode an der Nacken- oder Ohrmuskulatur. Die Öffnungen in der Bulla tympani konnten im weiteren Verlauf des Versuchs auch dazu verwendet werden, ein Nucleus 22-Implantat durch das runde Fenster möglichst weit in die Cochlea hineinzuschieben.

Um am Vertex Potentiale ableiten zu können, wurde mit einem Rosettenbohrer der Schädel im Vertexbereich bis zur Dura aufgebohrt. Eine 1 mm starke Ag-AgCl-Elektrode ermöglichte mit Hilfe von leitender Elektrodenpaste die Messung der Hirnstammpotentiale. Vor der elektrischen Stimulation des Hörnervs wurden die Versuchstiere mit akustischer Stimulation auf eventuell noch vorhandene Hörreste geprüft. Dazu wurde in jeden Gehörgangsstumpf ein Ohrhörer mit zwei Mikrofonen aufgesetzt.

Zur Ableitung von Oberflächenpotentialen wurde der Katzenschädel über dem primären auditorischen Cortex (AI) eröffnet. Dazu wurde mit einem Rosettenbohrer vorsichtig ein rechteckiges Stück knöchernen Schädels in der Größe von ungefähr 20 mm x 15 mm wegpräpariert. Die Dura mater wurde zur Seite geklappt und so die Cortexoberfläche freigelegt. Der Cortex der gehörlosen weißen Katzen zeigte im Aussehen keine Unterschiede gegenüber normal hörenden Katzen. Zur Orientierung auf dem Cortex konnte so der Atlas nach Reinoso-Suárez (1961) verwendet werden. Die Bestimmung des Referenzpunktes an dem medialen Ende des Sulcus ektosylvius posterior (PES) erwies sich als problemlos (s a. Reale und Imig, 1980).

Während der Versuche am offenen Katzencortex wurde versucht, die Cortexoberfläche mit Hilfe von Ringerlactat möglichst konstant feucht zu halten. In praxi wird die Austrocknung des Cortex hauptsächlich durch zu lange Meßvorgänge ohne neuerliche Befeuchtung oder lange Versuchsunterbrechungen begünstigt. Aus diesem Grund wurde bei längerer Versuchsunterbrechung der Cortex mit Paraffinpapier abgedeckt. Die Messung der Oberflächenpotentiale erfolgte mit Ag-AgCl-Elektroden. Nach Versuchsende wurden die Katzen mit einer Fixationslösung intracardial perfundiert.

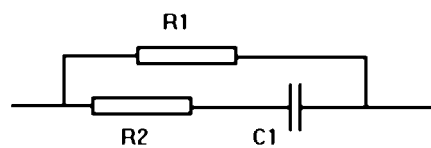
3.3. Elektrodenarten

3.3.1. Stimulation

3.3.1.1. Silberelektroden für Stimulation am runden Fenster

Silberdraht mit einem Durchmesser von 0.8 mm wurde an einem Ende mit dem Bunsenbrenner auf kleinster Flamme angeschmolzen, so daß sich wegen der Oberflächenspannung des flüssigen Silbers eine kleine Kugel bildete. Diese einfachen Elektroden wurden noch mit einer Isolation (z.B. Kunstharz) jenseits der Auflagekugel überzogen, um versehentliche Kurzschlüsse, vor allem zur Katze selbst, auszuschließen.

Beim Kontakt mit wäßrigen Flüssigkeiten überzieht sich das Silber der Elektroden mit einer Chloridschicht. Prinzipiell gilt für diese Elektroden folgende Ersatzschaltung



mit

$$Y = \frac{R2 + \frac{1}{j\omega C1}}{1 + \frac{R2}{R1} + \frac{1}{j\omega R1}},$$

wobei Y die Elektrodenimpedanz, R1 und R2 die Widerstände, ω die Kreisfrequenz und j die Euler-Zahl ($j = \sqrt{-1}$) symbolisiert. Bei Reizung am runden Fenster ergibt sich ein frequenzabhängiger Widerstand. Verwendet man bei der Reizung eine Konstantstromquelle, dann hat die Impedanzänderung keinen Einfluß auf den Strom. Setzt man die Ag-AgCl-

Elektroden bei corticalen Ableitungen ein, so wird der Impedanzeffekt bei hohem Eingangswiderstand der Eingangsverstärker vernachlässigbar klein.

Unter visueller Kontrolle mit dem Stereo-Operationsmikroskop konnten diese Ag-AgCl-Elektroden durch die Bullaöffnung direkt am Rand des runden Fensters plaziert werden. Das ermöglichte eine unspezifische Reizung des Hörnervs. Das Auslösen des Nervenaktionspotentials durch elektrische Reizung wird durch die lokale Stromdichte an den erregbaren Schnürringmembranen der myelinisierten Axone bestimmt (Klinke und Hartmann, 1979). Es gilt $S = E \cdot \chi$, wobei S die Stromdichte, E die Feldstärke und χ die spezifische Leitfähigkeit symbolisiert. Zwischen der Membran des runden Fensters und den Nervenfasern im Mediolus liegt die Perilymphe der Scala tympani. Die Perilymphe besitzt aufgrund ihrer hohen Elektrolytkonzentration eine gute Leitfähigkeit und ermöglicht dadurch eine hohe Stromdichte an den Hörnervenfasern bei elektrischer Reizung am runden Fenster.

3.3.1.2. Intracochleäre Stimulation mit einer Nucleus 22-Elektrode

Für die ortsspezifische Reizung des Hörnervs wurde ein Nucleus 22-Humanimplantat (Fa. Cochlear AG) verwendet, welches aus einzeln ansteuerbaren Platinringen (Abstand 750 μm) auf einem Silikonträger aufgebaut ist. Das Implantat wurde unter visueller Kontrolle mit dem Mikroskop durch die Bullaöffnung hindurch möglichst weit durch das runde Fenster in die Cochlea hineingeführt (Abb. 3.1).

Durch Reizung einzelner Kombinationen der Platinringe läßt sich eine ortsspezifische intracochleäre Reizung des Hörnervs erreichen. Meist wurde mit biphasischen elektrischen Impulsen gereizt, die eine Dauer von 200 μs pro Phase aufwiesen. Es wurde an zwei verschiedenen Orten in der Cochlea gereizt, apical mit Ringen eins und zwei und basal mit Ringen sieben und acht. Auf Abb. 3.1 sind zusätzlich die charakteristischen Frequenzen (CFs) der Cochlea einer normalhörenden Katze nach Libermann (1982) eingezeichnet. Die obigen beiden Cochleareizorte entsprechen so rund 8 kHz bzw. 20 kHz.

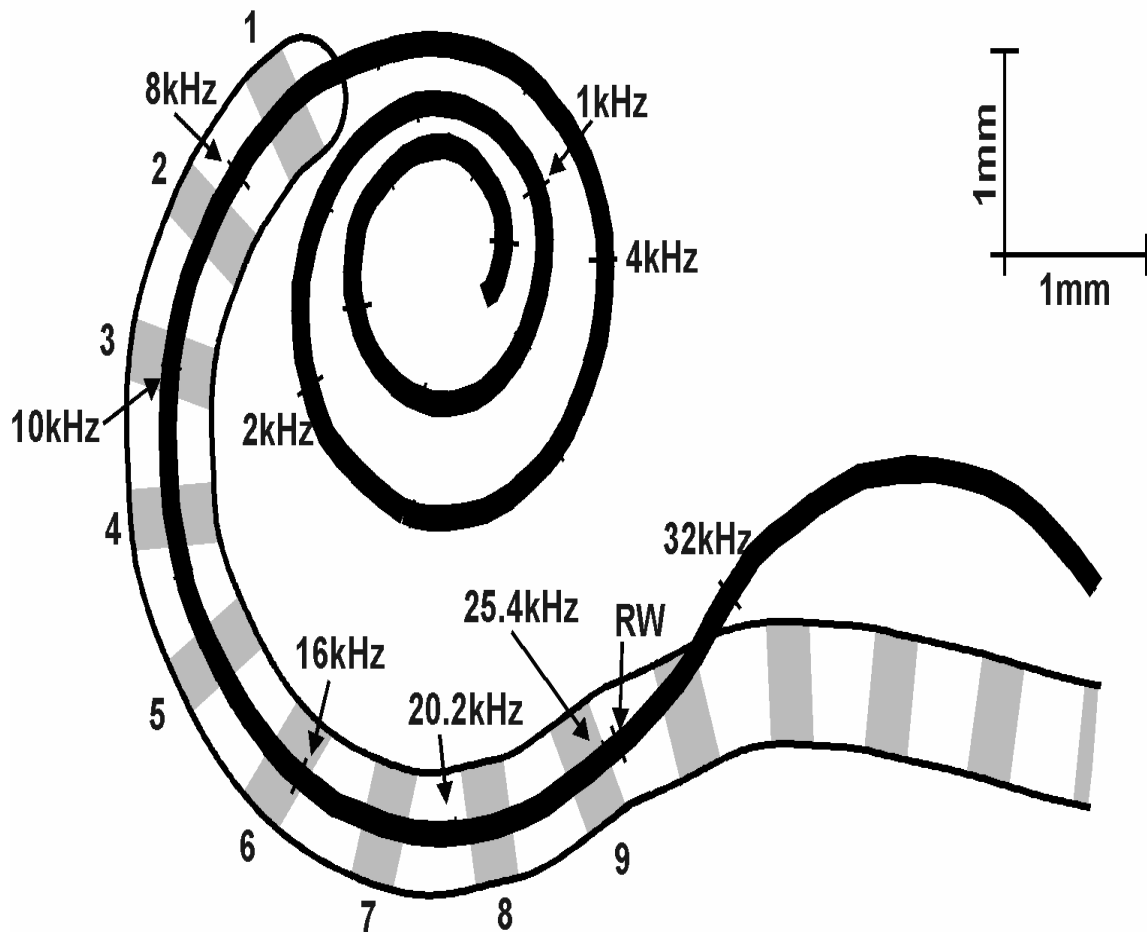


Abb. 3.1: Eine Katzenschnecke mit eingesetztem Nucleus 22- Humanimplantat nach R. Hartmann. Eingezeichnet sind die charakteristischen Frequenzen einer normal hörenden Katze nach Libermann (1982). Die in dieser Arbeit verwendeten Reizelektrodenkombinationen 1/2 und 7/8 entsprechen ca. 8 und 20 kHz.

3.3.2. Ableitelektroden

Im einfachsten Fall wurde auf der Cortexoberfläche mit Ag-AgCl-Kugelelektroden abgeleitet, die im Aufbau den Elektroden aus Abschnitt 3.3.1.1) entsprachen. Abgeleitet wurde zum einen epidural über dem primären auditorischen Cortex nach Öffnung des Schädels, zum anderen direkt auf der Cortexoberfläche nach Öffnung der Dura. Ableitelektroden konnten mit Hilfe eines XYZ-Motortriebs (ORIEL) mikrometergenau auf dem Cortex positioniert werden. Mehrkanalige Ableitung der corticalen Antworten ersparte kostbare Versuchszeit. Als problematisch erwies sich der unebene Cortex und damit der hohe Anspruch an die Stabilität und die Elastizität der Einzelelektroden einer Mehrfachelektrode.

Bei einem Teil der Einzelelektroden diente eine fein ausgezogene Glaskapillare (\varnothing 1 mm) als Isolierung für die einzelnen Komponenten der Mehrfachelektrode. Ein haarfeiner Silberdraht (\varnothing 80 μ m) mit angeschmolzener Kugel (s.o.) bildete die Elektrodenspitze, die untere Kugelhälfte die Auflagefläche. Der 80 μ m-Draht ist innerhalb der Glaskapillare spiralig gewickelt und mit dem oberen Ende an einen silbernen Führungsdraht gelötet (Abb 3.2, links). Der Führungsdraht wird oberhalb der Glasisolierung an den Vorverstärker gekoppelt. Als provisorische Halterung bei dieser Form der Einzelelektroden diente ein mit Plastilin beschichtetes Metallblättchen. Der Klebstoff Histoacryl verlieh danach die nötige Stabilität. Auf diese Weise konnte bei der gehörlosen weißen Katze 9440 vier-kanalig abgeleitet werden. Die Rastergröße war mit 1 mm durch den Durchmesser der Kapillare vorgegeben.

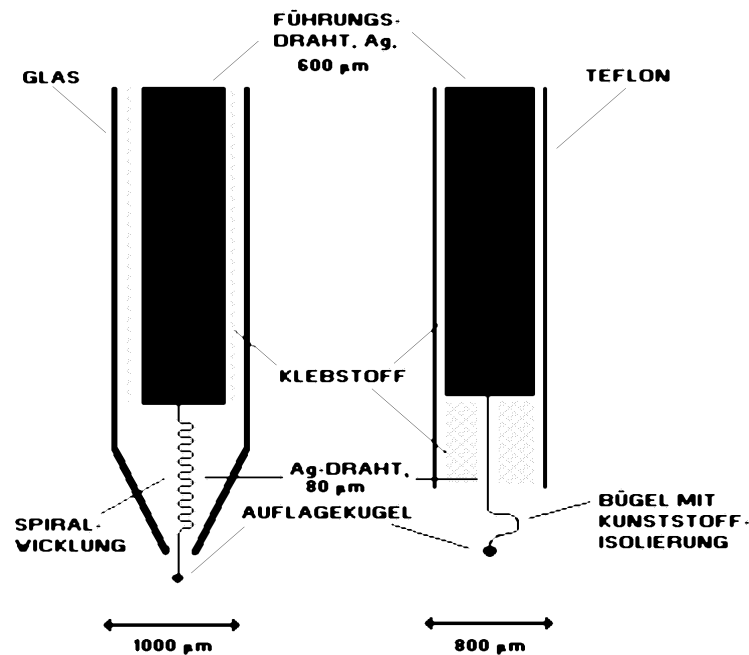


Abb. 3.2 Links: Einzelelektrode mit ausgezogener Glaskapillare als Isolierung. Rechts: Bügelelektrode mit Teflon- und Kunststoffisolierung. Als Klebstoff wurde Histoacryl® verwendet.

Die Elastizität der Spitzen dieser Einzelelektroden war trotz der aufwendigen Spiralwicklung nur sehr begrenzt. Die Elektroden spitzen verbogen sich auf dem Cortex in kürzester Zeit. Die feste Auflage auf der Hirnoberfläche mußte so wegen der zu geringen Elastizität des Silbers kontinuierlich kontrolliert werden.

Im elastischen Verhalten erwies sich eine Bügelform der Einzelelektroden als günstiger als die Spiralwicklung. Eine feines Teflonröhrchen (\varnothing 800 μm) löste gleichzeitig wegen seiner besseren Verformbarkeit die Glasisolierung ab (Abb. 3.2, rechts). Ein in der hausinternen Werkstatt hergestellter Plexiglas-Halter mit zwei sägeförmigen, gegeneinander schraubbaren Flächen ermöglichte es, bis zu zehn Elektroden gleichzeitig nebeneinander zum Ableiten der Potentiale zu verwenden. Die Einzelelektroden bildeten ein 5x2 Raster. Die Rastergröße war durch den Sägezahnabstand auf 1 mm festgelegt. Da wegen der Schrauben kein Klebstoff für die Halterung mehr nötig war, konnten jetzt die Einzelelektroden bei Defekt bequem ausgetauscht werden. Der Halter war zusätzlich um seine Achse vollständig drehbar, so daß bei Bedarf schnell eine Neigung des Cortex ausgeglichen werden konnte.

Hohe Elastizität konnte den feinen Elektroden spitzen nur durch die Verwendung von flüssigem Kunststoff (Plastik 70, Fa. Kontakt Chemie) verliehen werden. Die Elektroden spitzen wurden wiederholt vorsichtig mit flüssigen Kunststoff behandelt und so gleichzeitig vollständig isoliert. Das noch leicht feuchte Spray wurde darauf unter Kontrolle des Operationsmikroskopes mit feinen Papiertupfern und Aceton von der Unterseite der Auflagekugeln wieder entfernt. So wurde für die Einzelelektroden einerseits eine Vollisolierung geschaffen, die eine gegenseitige Beeinflussung auf dem feuchten Cortex weitgehend ausschloß, andererseits wurde die Elastizität der Elektroden durch den Plastiküberzug derart erhöht, daß eine dauernde Kontrolle des Auflagedrucks entfallen konnte. Auch an unebenen Cortices ließen sich so schnell und ohne durch Elektroden verursachte Läsionen evozierte Potentiale messen. Auf diese Weise waren zahlreiche Messungen in verschiedenen Versuchen mit ein und derselben Mehrfachelektrode möglich.

3.4. Stimulation und Datenaufnahme

3.4.1. Elektrische Stimulation

3.4.1.1. Reizanordnung

Als Zeitgeber für die elektrische Reizung wurde ein Sinusgenerator (Rockland 5100) verwendet. Er synchronisierte einen Pulsgenerator, der biphasische elektrische Impulse zur Verfügung stellte. Es wurden meist Pulse mit 200 μ s Dauer pro Phase verwendet. Nach Passieren eines Mischpultes dämpfte ein regelbarer Attenuator (1 dB Schrittweite) die Impulse. Der Attenuator konnte wahlweise manuell oder vom Laborrechner gesteuert werden. Eine batteriebetriebene, optisch getrennte Konstantstromquelle mit einem 2x16 Mehrfachschalter leitete die Impulse selektiv auf die gewünschten Kanäle des Cochlea-Implantats (Abb. 3.3). Bei der Reizung mit Ag-AgCl-Elektroden am runden Fenster lief der Puls direkt von der Stromquelle zur Reizelektrode.

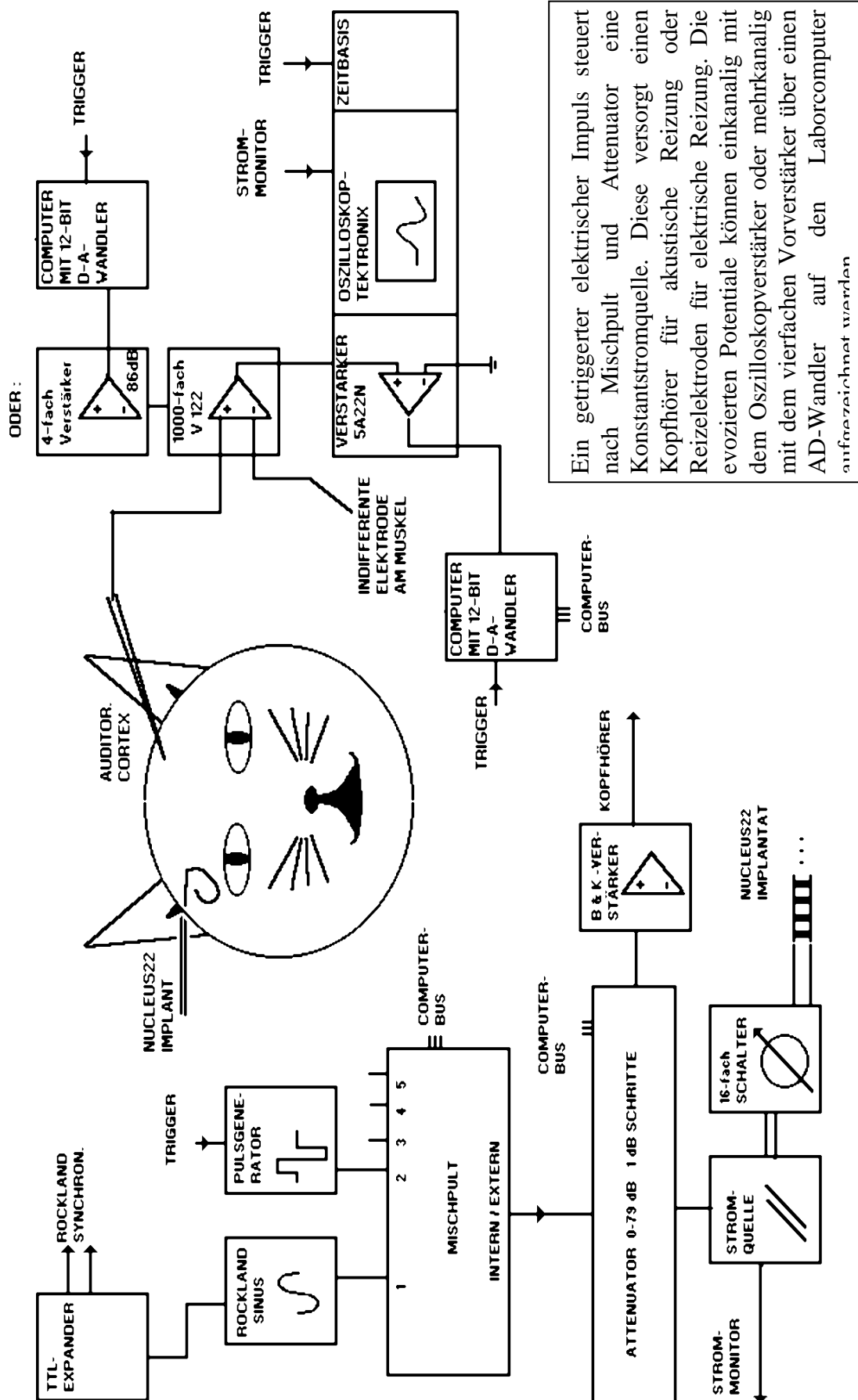


Abb 3.3: Versuchsaufbau zum Ableiten der evozierten Potentiale.

3.4.1.2. Berechnung des aktuellen Reizes aus der eingestellten Dämpfung

Um den effektiven Stromfluß der Konstantstromquelle zu erfassen, wurde ein Strommonitor verwendet (Abb. 3.4).

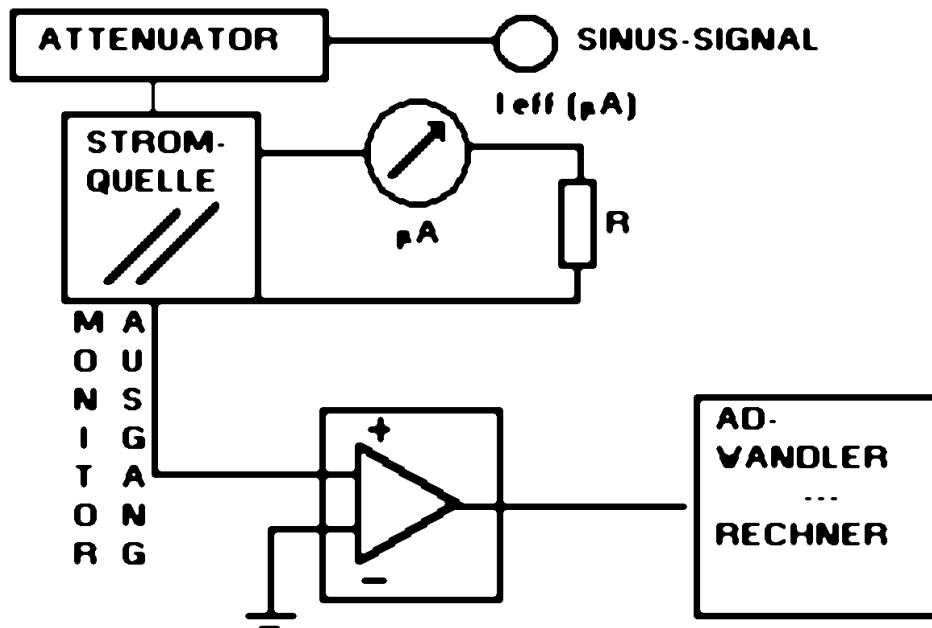


Abb. 3.4: Versuchsaufbau zum Eichen des Strommonitors (siehe Text).

Ein bekanntes, sinusförmiges Testsignal wird bei konstanter Einstellung des Attenuators auf die Stromquelle gegeben. Ein Amperemeter (Kontron) mißt den durch den geeichten Widerstand fließenden Strom. Der Monitorausgang der Stromquelle wird nach einer 1:1 Verstärkung über einen Differenzverstärker auf dem Computer (alternativ: Oszilloskop) aufgezeichnet. Prinzipiell gilt für den Monitorausgang $U = K * I$, wobei U [V] die effektive Ausgangsspannung, K die Gerätekonstante [V/μA] und I [μA] den effektiven Stromfluß symbolisiert. Der Effektivwert des Stroms läßt sich für die sinusförmige Signale über den Divisor $2 * \sqrt{2}$ aus der Spitze-zu-Spitze-Amplitude zu berechnen. Der so errechnete K-Wert ermöglicht, über eine Spannungsgröße den effektiven Stromfluß während des Versuches aufzuzeichnen.

3.4.2. Akustische Stimulation

Bei akustischer Stimulation wurde das elektrische Reizsignal nach Zeitgeber, Pulsgenerator und Attenuator über einen speziellen Verstärker

von Bruel & Kjaer auf das invers als Schallgenerator betriebene Mikrophon (Bruel & Kjaer, 1 Zoll, Typ 4145) gegeben. Ein zweites, als Schalldruckmesser verwendetes B & K - Mikrophon (1/4-Zoll, Typ 4135), ist ebenfalls in den Ohrhörer im Gehörgangsstumpf integriert (Abb. 3.3). Computergesteuerte Pulse mit einem Schalldruckpegel von bis zu 120 dB Schalldruckpegel wurden zur akustischen Stimulation verwendet. Ausbleibende Summenaktionspotentiale (CAPs) oder Hirnstammpotentiale (BSRs), aufgenommen mit der Elektrode am runden Fenster bzw. der Vertexelektrode und einem Differenzverstärker (5A22N Tektronix) mit angeschlossenem Laborrechner, zeigten bei allen verwendeten weißen Katzen die beidseitige Taubheit an.

3.4.3. Datenaufnahme

Die abgeleiteten Oberflächenpotentiale wurden über einen Differenzverstärker (AD 624, Analog Devices) mit 20 oder 40 dB Verstärkungsfaktor auf den Oszilloskopverstärker (5A22N, Tektronix) gegeben. Die Filter wurden breitbandig eingestellt (meist 0.1 Hz- 10 kHz). Alternativ wurden für mehrkanalige Ableitungen die Oberflächenpotentiale mit einem 4-kanaligen Differenzverstärker (86 dB) aufbereitet. Beide Möglichkeiten konnten auch parallel genutzt werden; dies ermöglichte eine gleichzeitige Messung von insgesamt fünf Kanälen (Abb. 3.3). Über einen 12 bit AD-Wandler wurden die Antworten vom Laborcomputer (Apple MacIntosh) mit einer Abtastrate von 100 kHz aufgezeichnet. Eine 100-fache Aufzeichnung, die aufsummiert und dann gemittelt wurde (Average), erwies sich als ausreichend.

Als Orientierung auf der Cortexoberfläche der Katzen diente der Atlas nach Reinoso-Suarez (1961). Der Cortex der hier untersuchten weißen Katzen ließ sich makroskopisch nicht von dem normalhörender Katzen unterscheiden. Die Spitze des posterioren ektosylvischen Sulcus (PES) wurde für die Versuche als Referenzpunkt definiert (Abb. 3.5).

Katzen-Gehirn nach Reinoso-Suarez, 1961

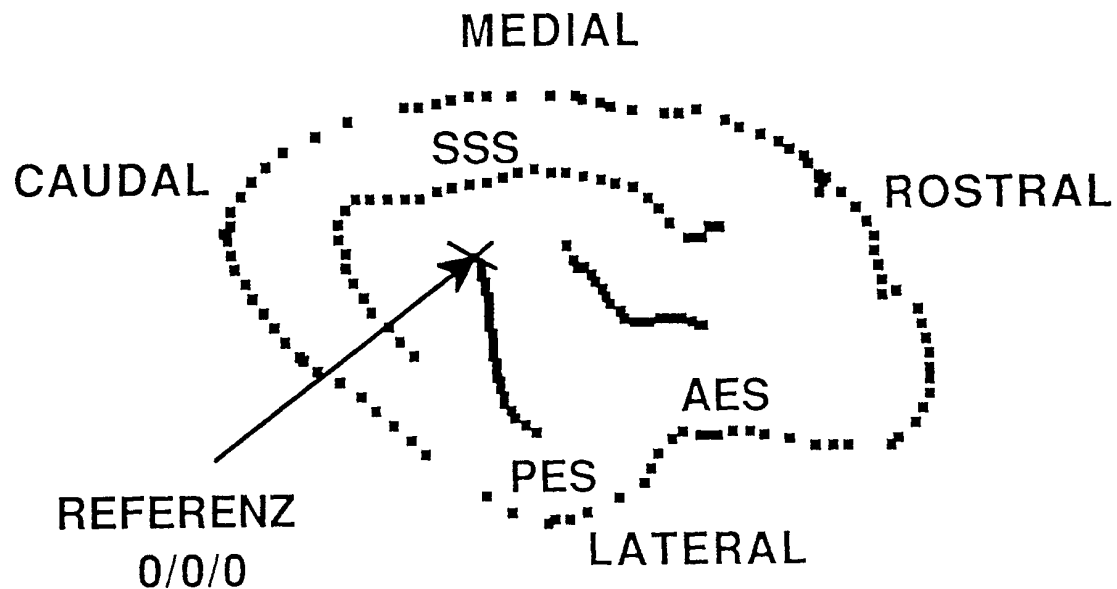


Abb. 3.5: Die Lateralansicht eines Katzenkortex nach Reinoso-Suárez (1961). Der Cortex der gehörlosen weißen Katzen unterscheidet sich makroskopisch nicht. Es lassen sich der anteriore (AES) und der posteriore (PES) ektosylvische Sulcus vom Sulcus sylvius superior (SSS) unterscheiden. Markiert ist die Spitze des posterioren ektosylvischen Sulcus (PES). Diese bildete den Referenzpunkt 0/0/0. Man beachte, daß damit nicht der Nullpunkt des Stereotaktischen Atlas gemeint ist.

3.5. Methodik der Computerauswertung der corticalen Antworten

3.5.1. Erstellung der Intensitätsfunktionen

Nach akustischer oder elektrischer Stimulation der Cochlea wurden die corticalen Antworten mit mittlerer Latenz über AI mit Ag-AgCl-Elektroden abgeleitet. Auf dem Laborcomputer aufgezeichnete, corticale Potentialverläufe wurden daraufhin zum Auswerten auf dem Bildschirm mit der Hand ausgemessen. Die so gewonnenen Daten wurden schließlich in ein Tabellenkalkulationsprogramm eingegeben, um die Latenzverläufe und Intensitätsfunktionen darzustellen. Einfacher und erheblich schneller ermöglicht das hierfür entwickelte Computerprogramm Show-Average V2.02 die Erstellung dieser Funktionen. Es nutzt die schnelleren PCs, liest die Quelldaten nach Übertragung über eine serielle Schnittstelle direkt ein und stellt die gewünschten Funktionen in hoher Auflösung (1280 x 1024 Pixel) graphisch dar. Für dieses Programm wurde Turbo Pascal Version 7.00 verwendet.

3.5.2. Sättigungsfunktionen zum Anpassen der Intensitätsfunktionen

Es wurden die Maximalamplituden der jeweiligen Antworten gegen die Reizintensität aufgetragen und so Intensitätsfunktionen erstellt. Es wurden oft nur wenige Intensitätswerte an einer Cortexposition gemessen. Die Maximalamplituden der jeweiligen Cortexpositionen wurden in vielen Fällen gar nicht erreicht, da die Reizströme durch die Lage der Reizelektroden ab einer bestimmten Stärke Fazialisierungen und damit Artefakte verursachten. Auch die Rastergröße der gemessenen Intensitäten an einer Cortexposition war mit Reizstromschritten von 2dB (teilweise 5dB) Dämpfung zu grob aufgelöst, um Maximalamplituden oder Dynamikbereiche mit befriedigender Genauigkeit auf dem Papier bestimmen zu können.

Der Verlauf der Maximalamplituden in Abhängigkeit von der Reizintensität nähert sich bei hoher Reizstärke konstanten Spannungswerten. Es lag also nahe, diese Funktionen an Sättigungsfunktionen anzupassen, um so trotz der oben genannten Problematik die Intensitätsfunktionen genau auswerten zu können. Eine 'einfache' Regressionskurve der Form

$$Y = \frac{A * \left(\frac{X}{B} \right)^D}{C + \left(\frac{X}{B} \right)^D}$$

(Sachs et al. 1989) brachte nur mäßige Ergebnisse. Das Anpassen an die Funktion war mit kommerziellen Statistikprogrammen einfach, die gefundenen Standardabweichungen waren aber im Ganzen zu hoch, da die gemessenen Funktionen teilweise zusätzlich Sattelpunkte aufwiesen, andere zeigten bei hohen Reizintensitäten erneute Rückgänge der Amplituden.

Wenn die Meßergebnisse an eine erweiterte Sättigungsfunktion der Form

$$Y = \frac{A * \left(\frac{X}{B} \right)^D}{C + \left(\frac{X}{B} \right)^D} + K * \left(\frac{AA * \left(\frac{X}{BB} \right)^{DD}}{CC + \left(\frac{X}{BB} \right)^{DD}} \right)$$

angepaßt wurden, erhielt man bedeutend kleinere Standardabweichungen. Für den Faktor 'K', der über die Bildung von Sattelpunkten bzw. die Stärke der Rückgänge bei hohen Reizintensitäten entscheidet, wurde entweder +1 oder -1 als Wert eingesetzt. Dies erwies sich als vollkommen ausreichend. Diese erweiterte Sättigungsfunktion, die in der Formel beschrieben wird, vereinigt in sich die heterogene Gruppe der Intensitätsfunktionen aller Katzen und aller Cortexpositionen, die gemessen wurden. Der Wert K = 0 erwies sich als sehr seltener Sonderfall. Die erweiterte Sättigungsfunktion besitzt insgesamt acht unabhängige Parameter (Parameter 'K' nicht dazugezählt) und erfordert einen wesentlich höheren Rechenaufwand im Vergleich zu einer einfachen Sättigungsfunktion mit vier Parametern.

3.5.3. Methoden der Anpassung der Intensitätsfunktionen

Keines der zur Verfügung stehenden Statistikprogramme ermöglichte eine zufriedenstellende Anpassung aller vorhandenen Intensitätsfunktionen. So ergab sich die Notwendigkeit, eine eigene Anpassung der Intensitätsfunktionen zu entwickeln. Es entstand das Computerprogramm FIT V1.01, für das Borland Pascal verwendet wurde. FIT verzichtet auf alle Suchalgorithmen. Es tastet sich durch einen einstellbaren Parameterbereich mit einer individuell festlegbaren Rastergröße. Es optimiert die Standardabweichung durch Minimierung der Summe der quadratischen Abstände zwischen den beobachteten und berechneten Werten. Die Standardabweichung ergibt sich aus dieser Summe, dividiert durch die Anzahl der Meßpunkte.

FIT überprüft mehr als 8.000 mögliche Funktionen in der Sekunde (PC mit 80486-133MHz-System). Gefundene gute Bereiche werden von FIT automatisch noch einmal mit höchster Auflösung abgetastet. Schnelle Prüfroutinen der Parametergüte und direkte Ausgabe der errechneten Graphen minimieren die Bearbeitungszeit ebenso wie ein zeitsparendes, direktes Lesen der Quelldaten des MacIntosh-Laborrechners (keine weiteren ASCII-Formatierungen).

3.5.4. Computerprogramm NetFit V4.00

Bei den über 200 vorliegenden Intensitätsfunktionen wäre eine Eingabe von über 750 Parametergrenzen und Rastergrößen nötig, um sie an die erweiterte Sättigungsfunktion mit FIT V1.01 anzupassen. Ein automatisiertes Computerprogramm bringt Zeitersparnis. An dieses Anpassungsprogramm wurden folgende Anforderungen gestellt:

- 1) selbständiges Setzen aller Parametergrenzen und Rastergrößen für den Anpassungsvorgang;
- 2) automatisches Erkennen und direktes Lesen möglichst aller Quelldaten des Macintoshprogramms;
- 3) schnelle Anzeige der aktuellen Standardabweichung beim Anpassungsvorgang, um eventuelle Zwischenmaxima sichtbar zu machen, an deren hoher Zahl andere Programme wahrscheinlich scheitern;
- 4) hochauflösende Graphikaufbereitung, um die Übersicht über die Vielzahl der Daten zu gewährleisten;
- 5) volle Kompatibilität aller erstellten Graphen zu kommerziellen Graphikverarbeitungs-Programmen über das BITMAP-Format;

6) Unterstützung des im Physiologischen Institut vorhandenen Computernetzwerks.

NetFit V4.00 erfüllt diese Anforderungen. Neben Turbo Pascal V7.00 wurden Assemblersequenzen verwendet, um die Geschwindigkeit zu optimieren. Die schnelle Graphikanzeige der jeweils aktuellen Standardabweichung während des Anpassungsvorganges (theoretische Aktualisierungsrate: 100 Hz) machte eine extrem hohe Anzahl von Zwischenmaxima sichtbar.

NetFit unterstützt außerdem bis zu 24 Computer parallel über das installierte Netzwerk des Physiologischen Instituts auf der Basis des Austauschs von Steuersequenzen über die computereigenen Festplattenlaufwerke. Mit Hilfe von programminternen Geschwindigkeitsmetern (Benchmarks) für die einzelnen angeschlossenen Computer optimiert der NetFit-Servercomputer die 'Arbeitsteilung' und damit die Geschwindigkeit des Netzes. Ein kurzer Auszug aus den Computerprogrammen befindet sich als Anhang am Ende der Arbeit.

4. Resultate

4.1. Eigenschaften der elektrisch evozierten corticalen Potentiale

4.1.1. Eigenschaften der Aufnahmedaten

Die in dieser Arbeit untersuchten gehörlosen weißen Katzen besaßen keinerlei Hörerfahrung (siehe 2.4). Es ließen sich dennoch nach elektrischer Stimulation des Hörnervs deutliche evozierte Potentiale auf der Oberfläche des primären auditorischen Cortex (AI) messen. Sie wurden in einer Zeitspanne von 0 bis 50 ms nach Reizapplikation mit dem Laborrechner aufgezeichnet und gemittelt (Average-Methode). In diese Zeit fielen ein Reizartefakt, die Hirnstammpotentiale (BSRs) und die Antworten mittlerer Latenz (MLRs). Der Reizartefakt wurde bei elektrischer Reizung des Hörnervs durch den am runden Fenster oder in der Cochlea applizierten biphasischen elektrischen Puls (200 μ s pro Phase) hervorgerufen. Die Hirnstammpotentiale traten in der Zeit zwischen 0 und 10 ms nach Reiz auf. Die MLRs konnten zwischen 8 und 40 ms nach Reizung aufgezeichnet werden. Sie zeigten je nach Katze Maximalamplituden zwischen 250 und 400 μ V (s. a. 4.1.2.1). Teilweise waren die Aufnahmedaten noch von einem kleinen Netzbrummen (50 Hz und Oberwellen) überlagert, das sich auch durch das Aufsummieren nicht vollständig beseitigen ließ. Bei Messung der corticalen Potentiale wurde der Reiz mit einer Frequenz von 2.1 Hz appliziert.

4.1.2. Charakteristika der Antworten mit mittlerer Latenz

4.1.2.1. Die Potentialverläufe der elektrisch evozierten Potentiale an den jeweils empfindlichsten Cortexarealen

Die Abb. 4.1 zeigt typische Verläufe der elektrisch evozierten Potentiale einer weißen Katze (9451) auf AI. Der Hörnerv wurde durch ein Cochleaimplantat mit biphasischen elektrischen Impulsen (200 μ s pro Phase) stimuliert. Es wurde mit den Elektrodenpaaren 1/2 und 7/8 des Implantats gereizt und an zwei unterschiedlichen corticalen Positionen abgeleitet. Die Stärke des Reizes wurde jeweils variiert. Man erkennt bei dieser Katze Amplituden im Bereich von ca. 50-300 μ V und Latenzen der einzelnen Maxima und Minima im Bereich von 9-35 ms.

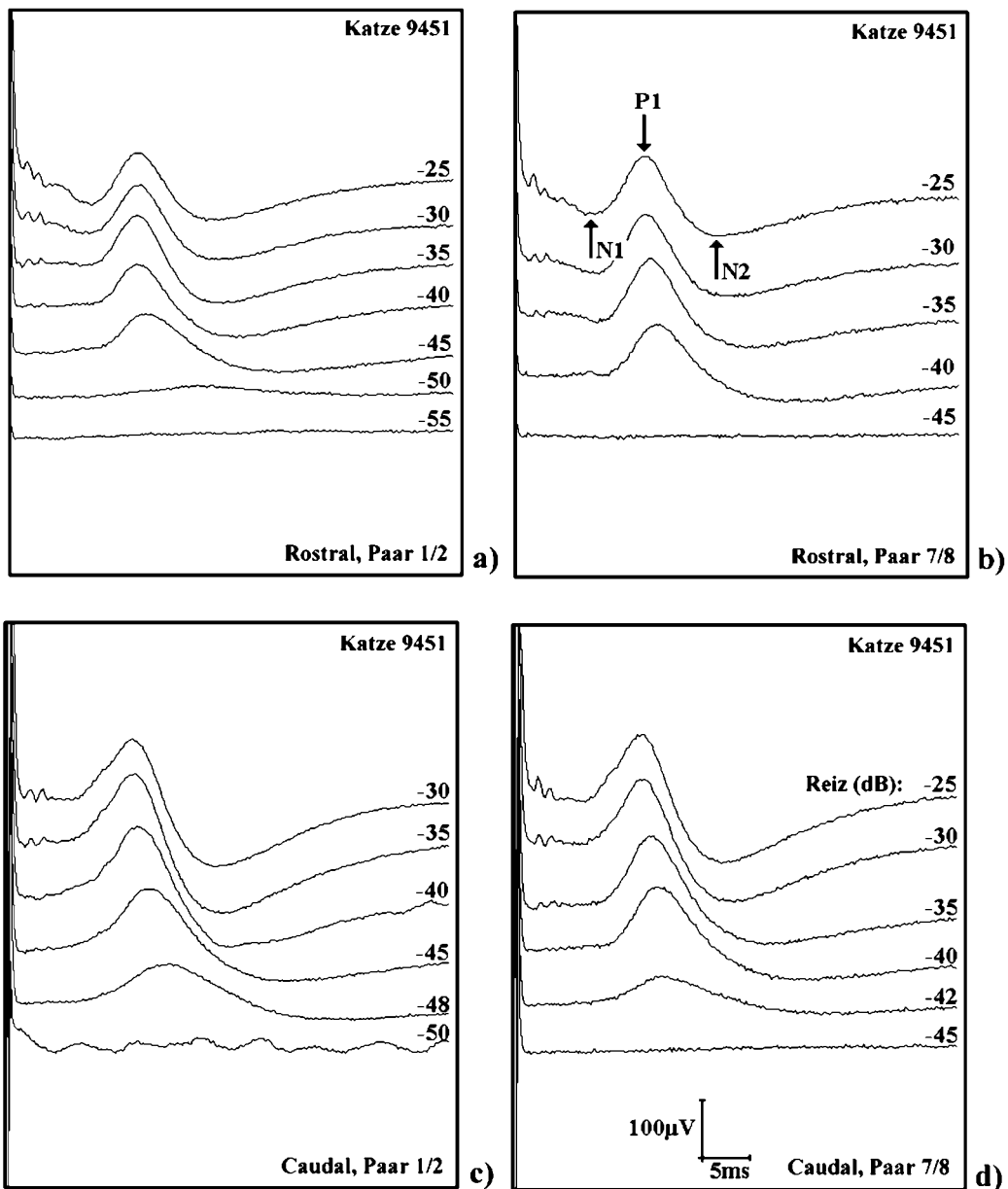


Abb. 4.1: Potentialverläufe einer weißen Katze nach elektrischer Reizung des Hörnervs. Die corticale Ableitposition von a und b ist 1 mm weiter rostral lokalisiert als die von c und d. Aufgezeichnet wurden die ersten 50 ms nach Reizapplikation (Abszisse). Die Länge der Ordinate beträgt 1000 µV. Bei a und c wurde intracochleär mit dem Elektrodenpaar 1/2, bei b und d mit 7/8 stimuliert. Die Dämpfung des Reizes (in dB) steigt in a-d nach unten hin in an und bezieht sich auf eine Amplitude von 3 mA (3 mA_{pe}). Abb. 4.8 b zeigt korrespondierende Intensitätsfunktionen. Zusätzlich sind die beiden Minima (N1, N2) und das Maximum (P1) der Potentiale bei -25 dB Dämpfung auf b beispielhaft markiert.

Für die Abbildung 4.1 wurden diejenigen Cortexareale ausgewählt, die bei den Reizelektrodenkombinationen 1/2 und 7/8 bezüglich Schwellen und Dynamik am empfindlichsten reagierten. Die Dämpfung des Reizes (in dB) bezieht sich auf eine Amplitude von 3 mA (3 mA_{pe}). Die corticale Ableitposition der Abb. 4.1 a und b ($X = 0.5 \text{ mm}$; $Y = 0 \text{ mm}$) ist 1 mm weiter rostral gelegen als die der Abb. 4.1 c und d ($X = -0.5 \text{ mm}$; $Y = 0 \text{ mm}$) und zeigte die größte Empfindlichkeit bei Reizkombination 7/8 et vice versa. Prinzipiell sind bei den dargestellten Verläufen ein positives Maximum (P1) und ein nachfolgendes Minimum (N2) zu differenzieren. An dem weiter rostral gelegenen Areal (Abb. 4.1 a und b) läßt sich bei höheren Reizstärken bereits ein zweites Minimum (N1) im Bereich von ca. 10 ms erkennen. Auffällig ist, daß die jeweiligen Maximalamplituden (A) der einzelnen Potentialverläufe (hier: $A = P1 - N2$) zwar zuerst mit der Reizintensität ansteigen, bei hohen Reizintensitäten aber wieder abfallen. Wird an einem zu der Cochleareizposition korrespondierenden Areal abgeleitet, ist dieser Abfall besonders deutlich zu beobachten: In den Abbildungen 4.1 c (Reizkombination 1/2 maximal empfindlich, caudal) und 4.1 b (Reizkombination 7/8 maximal empfindlich, rostral) ist der Rückgang der Amplituden am stärksten ausgeprägt (für den Verlauf der Amplituden bei dieser Katze siehe auch Abb. 4.8 b).

4.1.2.2. Das Auftreten neuer Extrema bei bestimmten Reizschwellen

Neben einer Änderung der Amplitude der evozierten Potentiale durch Erhöhung der Reizstromstärke bestand die Möglichkeit, an definierten Cortexarealen zusätzlich ein neues Minimum durch Erhöhung des Reizstroms hervorzurufen. Das Hinzutreten des N1-Minimums in Abb. 4.1 a und b ab einer Dämpfung von -25 dB wurde bereits erwähnt. Besonders deutlich zeigt Abb. 4.2 das charakteristische Neuauftreten eines N1-Minimums bei der weißen Katze 9222 an einer Cortexposition nahe des Referenzpunktes. Ab einer bestimmten Schwellstromstärke, in diesem Fall bei einer Dämpfung von -40 dB, tritt ein deutliches Minimum bei den Potentialverläufen auf, welches davor bei -42 dB noch nicht beobachtet werden kann.

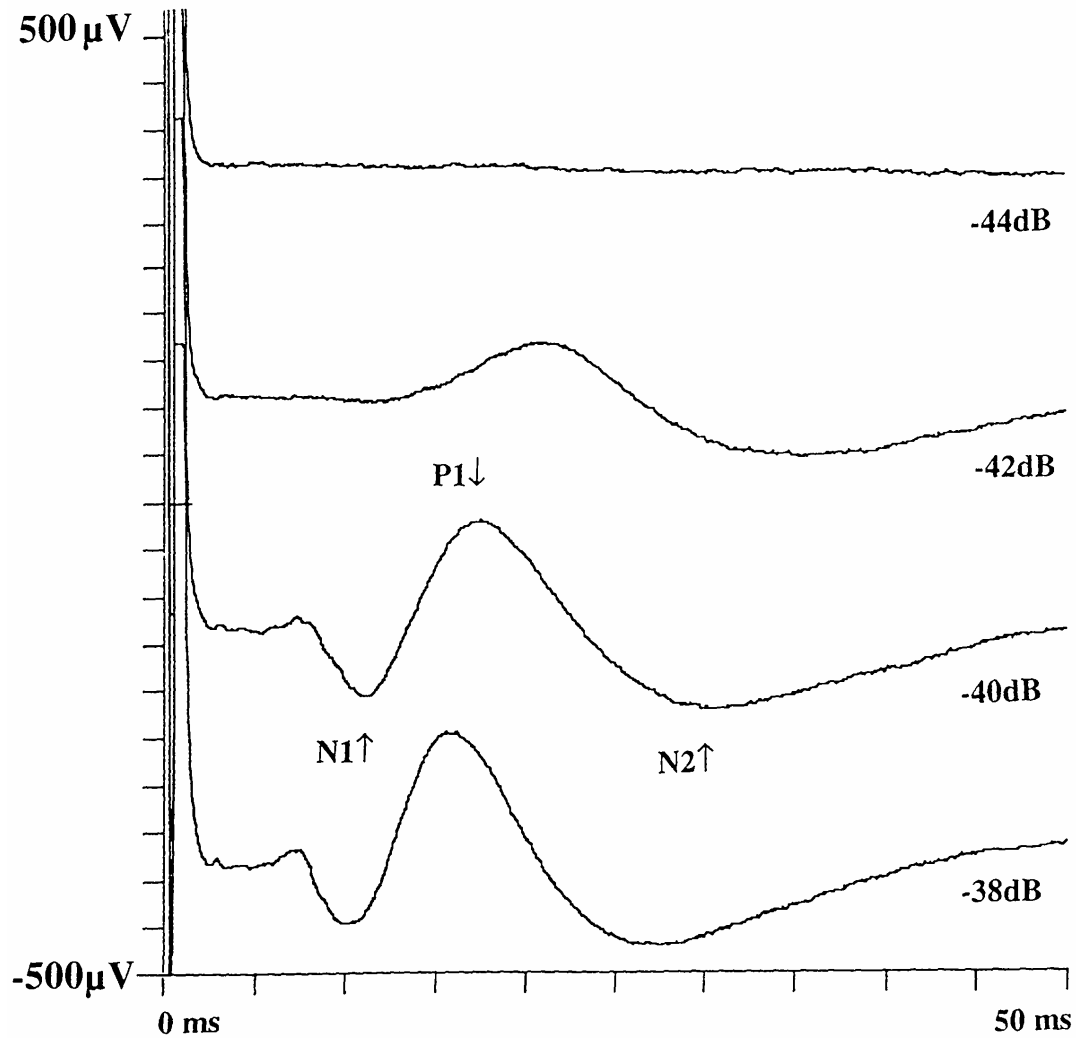


Abb. 4.2: Potentialverläufe in Abhängigkeit von der Reizintensität an einer Cortexposition nahe des Referenzpunktes bei Katze 9222. Bei einer Dämpfung von -40 dB ist ein neu hinzugetretenes $N1$ -Minimum zu erkennen, welches bei -42 dB nicht beobachtet werden kann.

4.1.3. Die Potentialverläufe der elektrisch evozierten Potentiale in Abhängigkeit von Cortexposition und Cochleareizort

Prinzipiell ließen die MLRs der Katzen einen durch drei Extrema charakterisierten Verlauf erkennen, wobei ein Maximum (P1) von zwei Minima (N1, N2) eingerahmt wurde. In den Abb. 4.3 a-c werden bei verschiedenen weißen Katzen die MLRs bei konstanter Reizstromstärke an unterschiedlichen corticalen Positionen dargestellt. MLRs im Bereich des Referenzpunktes zeigen meist nur ein schwach ausgeprägtes N1-Minimum, das oft vom dominanten P1-Maximum vollständig verdrängt wird. Das N2-Minimum ist hier ebenfalls deutlich erkennbar. Nach rostral hin wird das N1-Minimum zunehmend dominanter, während das P1-Maximum und noch deutlicher das N2-Minimum flacher werden und schließlich vollkommen verschwinden können.

In Abschnitt 4.1.2.2 wurde bereits gezeigt, daß das Auftreten beispielsweise des N1-Tals nicht nur von der Cortexposition, sondern auch von der Reizstärke abhängig ist. In einem schmalen Schwellenareal gilt also: Je höher der Reizstrom, desto weiter caudal läßt sich das N1-Minimum messen.

Im Auftreten der Maxima bzw. Minima lassen sich zwischen den Reizpositionen 1/2 und 7/8 keine Unterschiede feststellen. Lediglich die Amplituden sind bei Cochleareizort 7/8 meist geringfügig größer als bei Cochleareizort 1/2 an der gleichen corticalen Ableitposition. Geht man von einem definierten Ort nach medial, so findet man die im Aussehen korrespondierende MLR oft weiter caudal. Prinzipiell galt für die untersuchten Katzen im Bereich von ca. $Y = 0.5 \text{ mm} \pm 1.5 \text{ mm}$, daß für 1 mm nach medial gleichzeitig meist 0.25 - 0.75 mm nach caudal gegangen werden muß, um eine im Aussehen vergleichbare MLR anzutreffen.

Bei den gehörlosen weißen Katzen 9451 und 9440 ist bei 6.5 mm bzw. 8.6 mm frontal vom Referenzpunkt ein Neuauftreten bzw. ein verstärktes Auftreten eines Maximums erkennbar. Es existiert also bei diesen Katzen im Bereich des anterioren auditorischen Feldes (AAF) normal hörender Katzen ein zweites Areal rostral vom Referenzpunkt, daß sich bei elektrischer Reizung durch höhere Amplituden als die Umgebung auszeichnet.

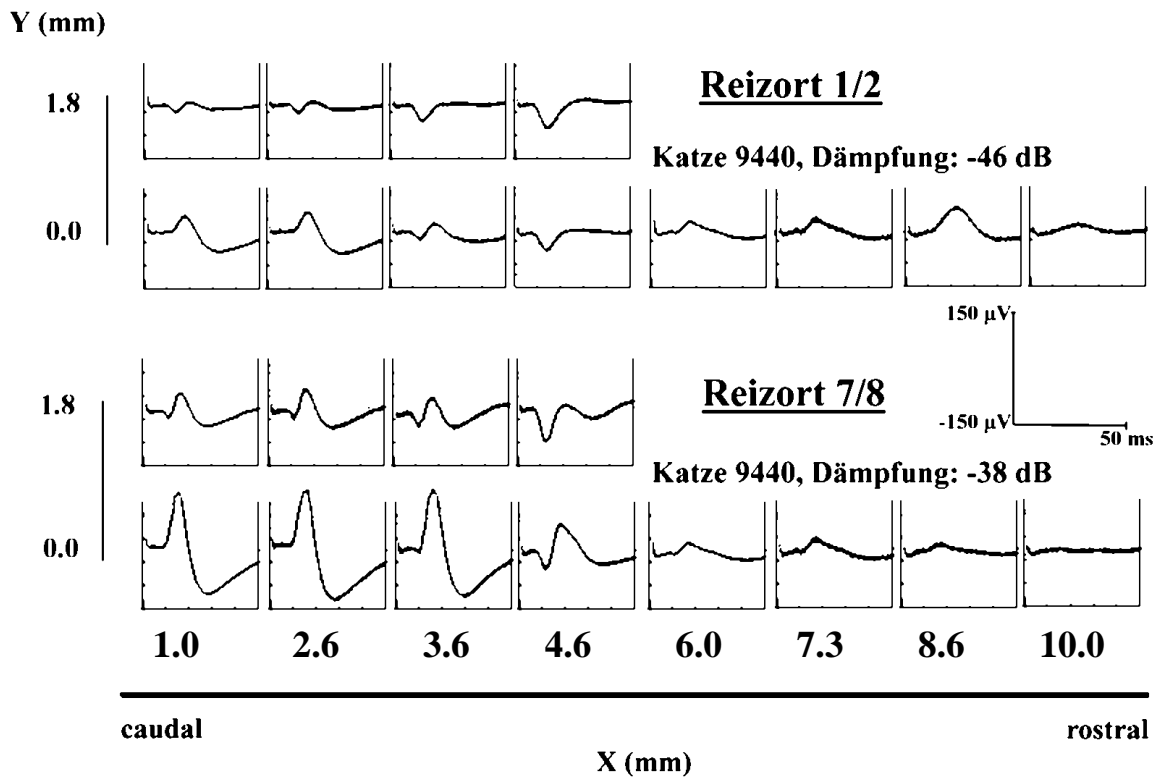


Abb. 4.3 a

Abb. 4.3: In a-c werden MLR-Verläufe bei verschiedenen Katzen in Abhängigkeit von den corticalen Ableitpositionen auf der Oberfläche des AI gezeigt. Die Reizintensitäten sind jeweils konstant. Es wurde bei jeder Cortexposition an Cochleareizort 1/2 und Cochleareizort 7/8 stimuliert. Bei a und b besitzt jede MLR ein eigenes Koordinatensystem, bei c wurde links an Cochleaposition 1/2 und rechts an 7/8 gereizt.

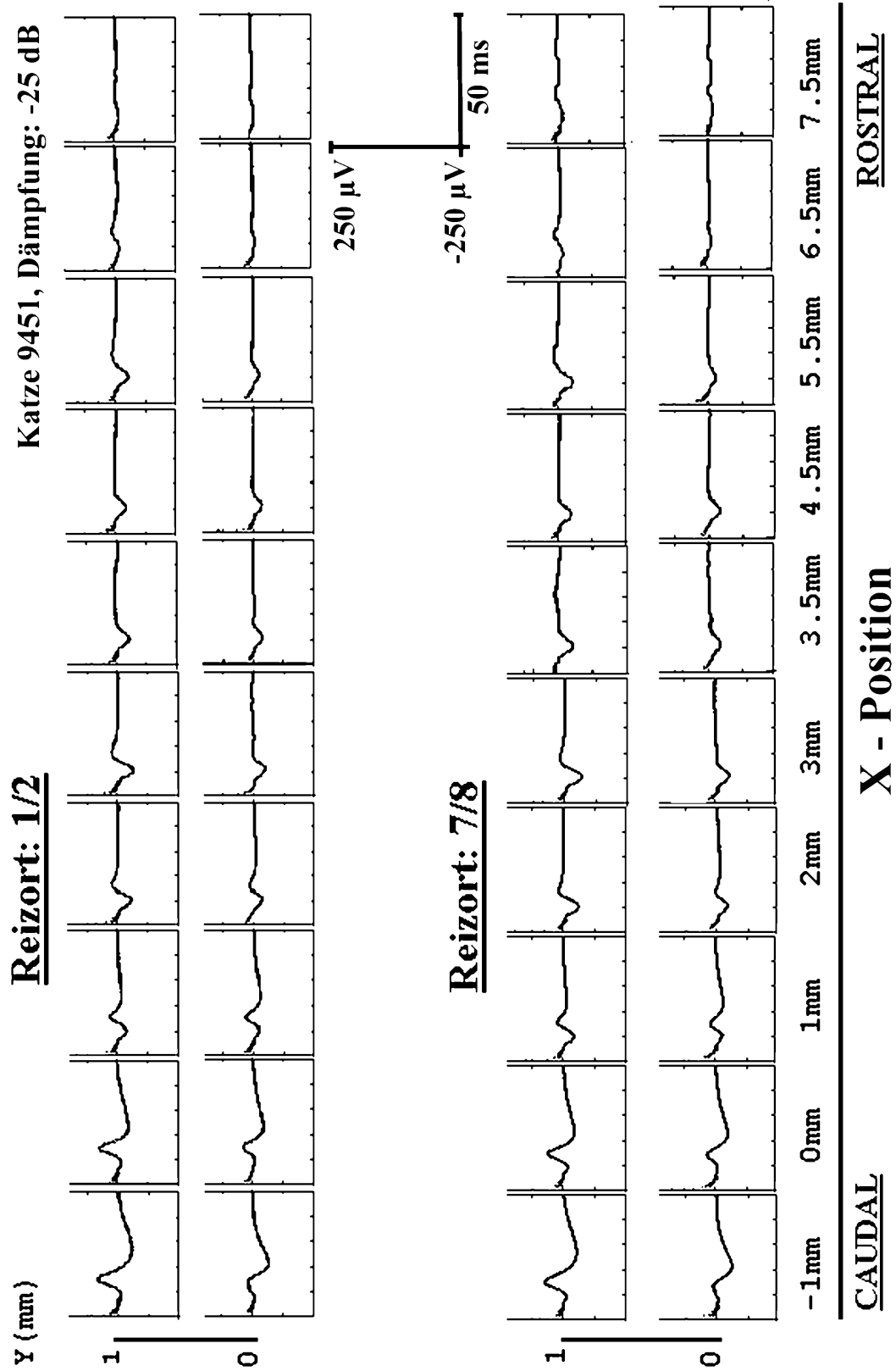


Abb. 4.3 b

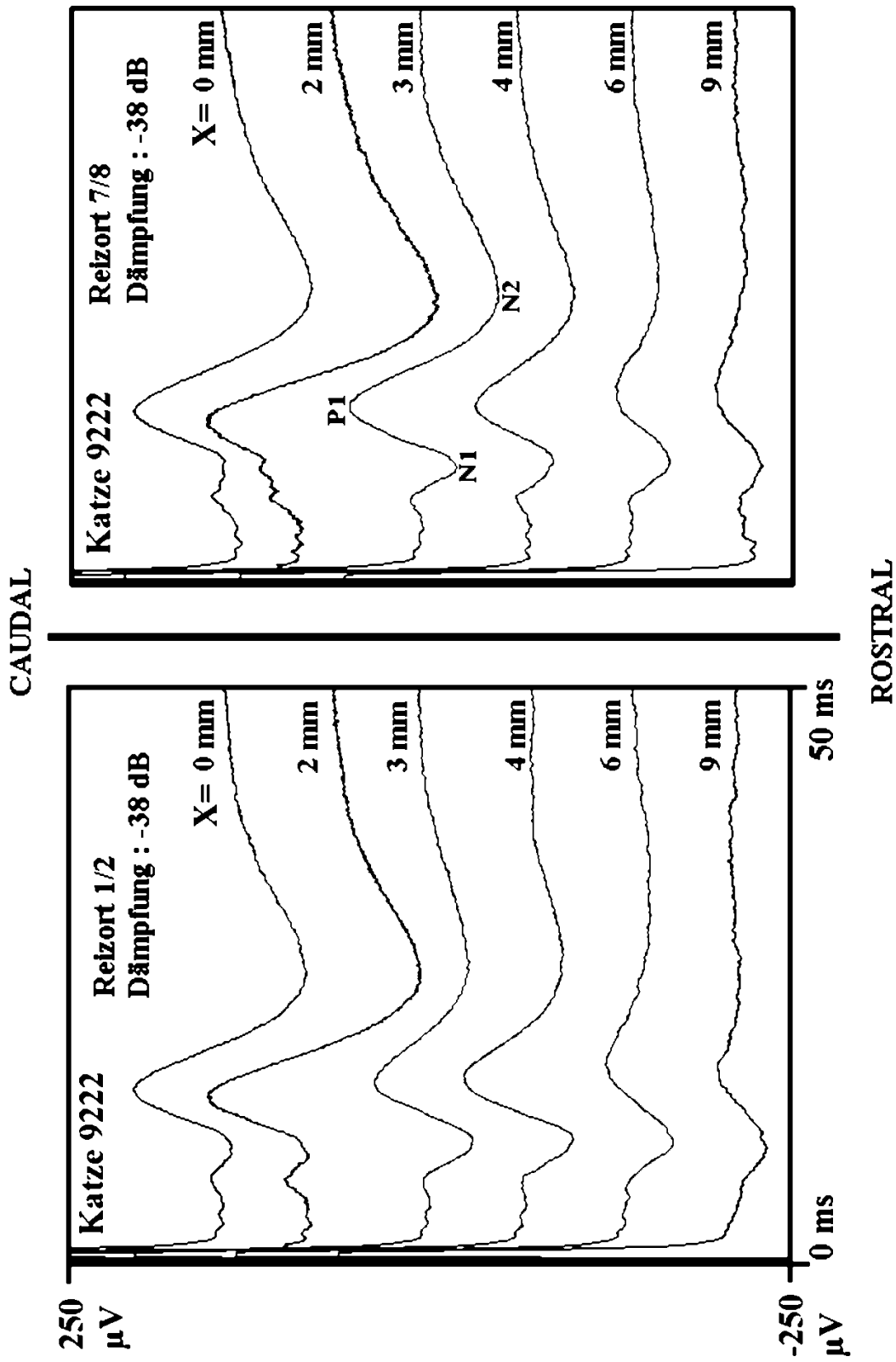


Abb. 4.3 c

4.2. Latenzverläufe in Abhängigkeit vom cochleärem Reizort und der corticalen Ableitposition

Die einzelnen Maxima bzw. Minima der MLRs konnten im Bereich von ca. 8-40 ms nach Reizapplikation gemessen werden. Abb. 4.4 zeigt den Verlauf der Latenz des ersten meßbaren Maximums oder Minimums in Abhängigkeit von der Cortexposition: Das erste meßbare Maximum oder Minimum bei Erhöhung der Reizintensität tritt bei Cochleareizort 1/2 meist zwischen 2 und 5 dB Dämpfung eher auf als bei Cochleareizort 7/8.

Bei geringen Reizintensitäten nimmt die Latenzzeit stark zu. Die Latenzen bei Cochleareizort 1/2 sind zudem vor allem caudal und bei geringen Reizintensitäten deutlich kürzer. Bei hohen Reizintensitäten lassen sich keine Unterschiede in der Latenz zwischen den beiden Cochleareizorten erkennen. Die kürzeste meßbare Latenz des jeweiligen Cortexareals fällt von 13 ms ($X = -1$ mm) nach rostral bis zu 10 ms ($X = 3$ mm) ab. Betrachtet man die dazugehörige Abb. 4.3 b, so erkennt man eine Beziehung zwischen besonders kurzen Latenzen und dem Auftreten des N1-Tals ($X \geq 2$ mm). Eine exakte Darstellung der Verläufe der einzelnen Maxima und Minima geben Abb. 4.5 und 4.6.

Die Latenzen der einzelnen Maxima bzw. Minima (in Reihenfolge nach dem Auftreten: N1, P1, N2) sind in den Abb. 4.5 und 4.6 aufgetragen. Man erkennt in Bezug auf das N1-Tal zwischen Cochleareizort 1/2 und Cochleareizort 7/8 keine größeren Unterschiede. Die Latenz des N1-Tals beträgt im Verlauf über den Cortex fast konstant 10-11 ms. Das N2-Tal ist nur caudal erkennbar und zeichnet sich durch steilen Anstieg aus. Das P1-Maximum steigt charakteristisch mit rund 1.5 ms/mm nach rostral hin an.

4.3. Intensitätsfunktionen

4.3.1. Eigenschaften und Konstruktion

Die Konstruktion der Intensitätsfunktionen erfolgte wie in Kap. 3.5 beschrieben durch Ausmessen der Maximalamplitude der Potentialverläufe, wobei nur die Antworten mittlerer Latenz verwendet wurden. Die Maximalamplituden schließlich wurden gegen die Reizintensität aufgetragen.

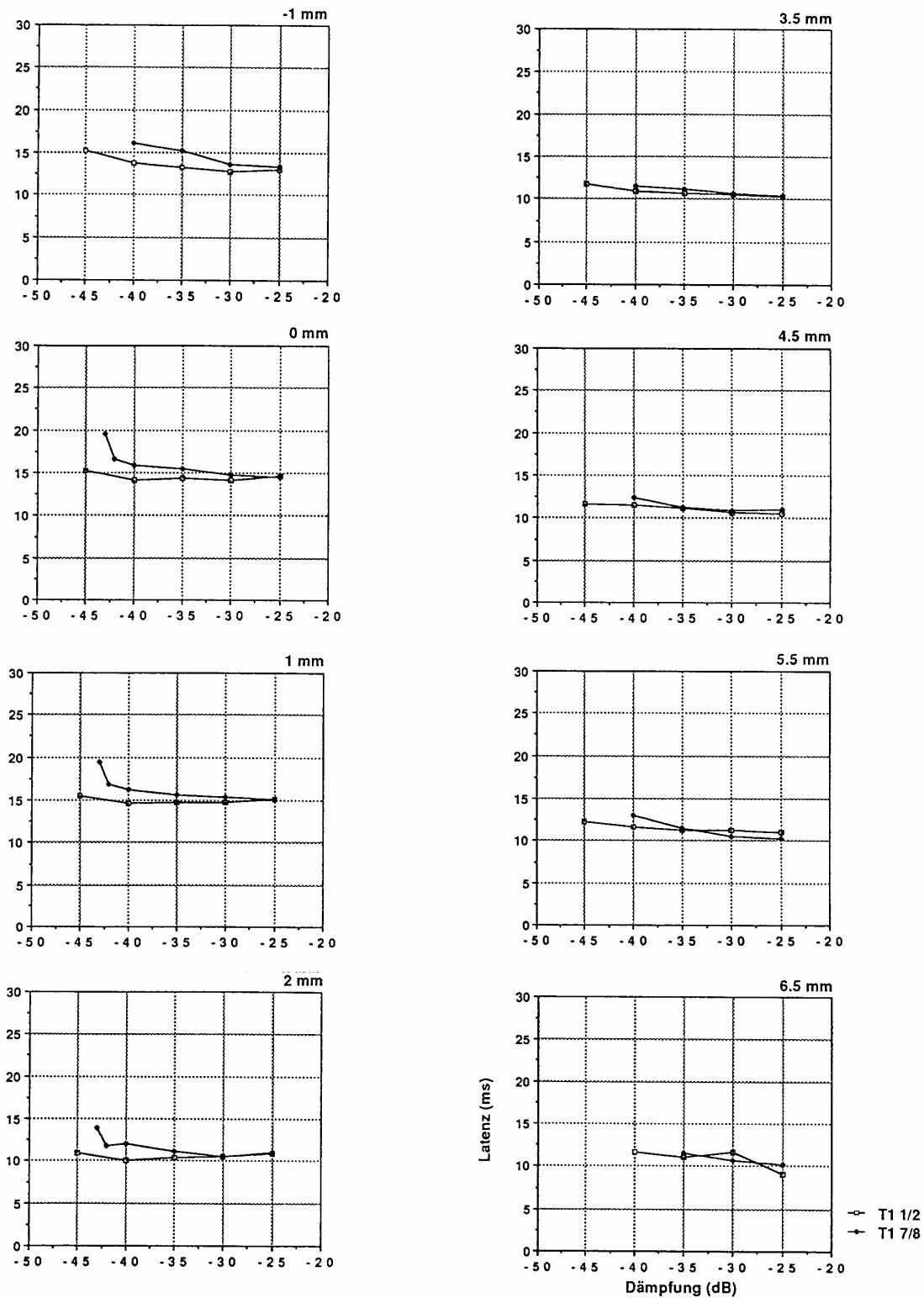


Abb. 4.4: Der Verlauf der Latenz des ersten meßbaren Maximums oder Minimums in Abhängigkeit von der Reizintensität und der caudo-rostralen Cortexposition. Die Ordinate reicht von 0 bis 30 ms nach Reizapplikation, die Abszisse zeigt die zugehörige Dämpfung des Reizes. Es wurde jeweils an Cochleareizorten 1/2 und 7/8 stimuliert. Bei niedrigen Reizintensitäten ist die Latenz meist deutlich verlängert.

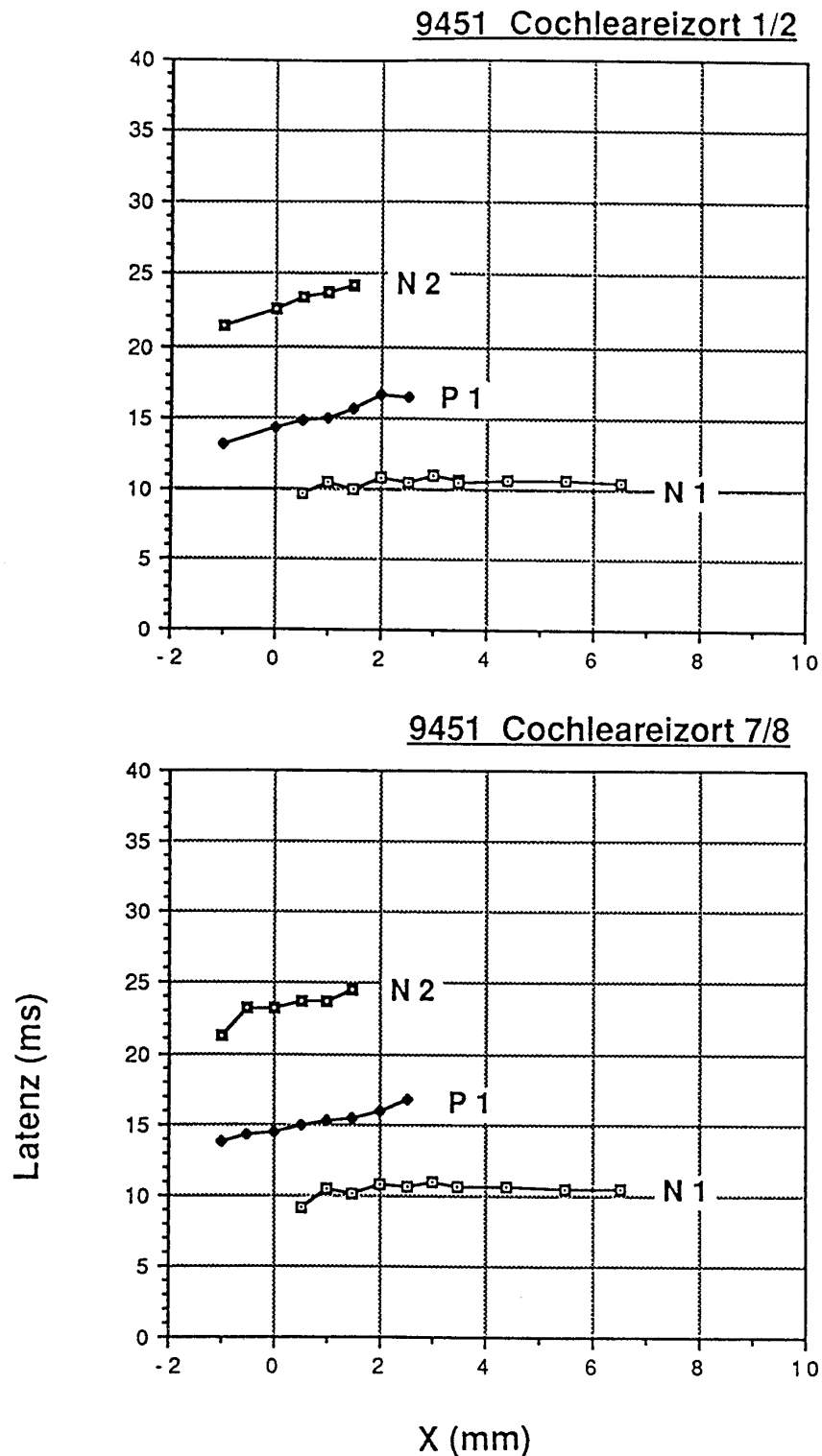


Abb. 4.5: Verlauf der Latenz der einzelnen Maxima (P1) bzw. Minima (N1, N2) in Abhängigkeit von der corticalen Ableitposition in caudo-rostraler Richtung bei Katze 9451. Die Ordinate reicht bis 40 ms nach Reizapplikation, die Abszisse zeigt die dazugehörige Dämpfung des Reizes an.

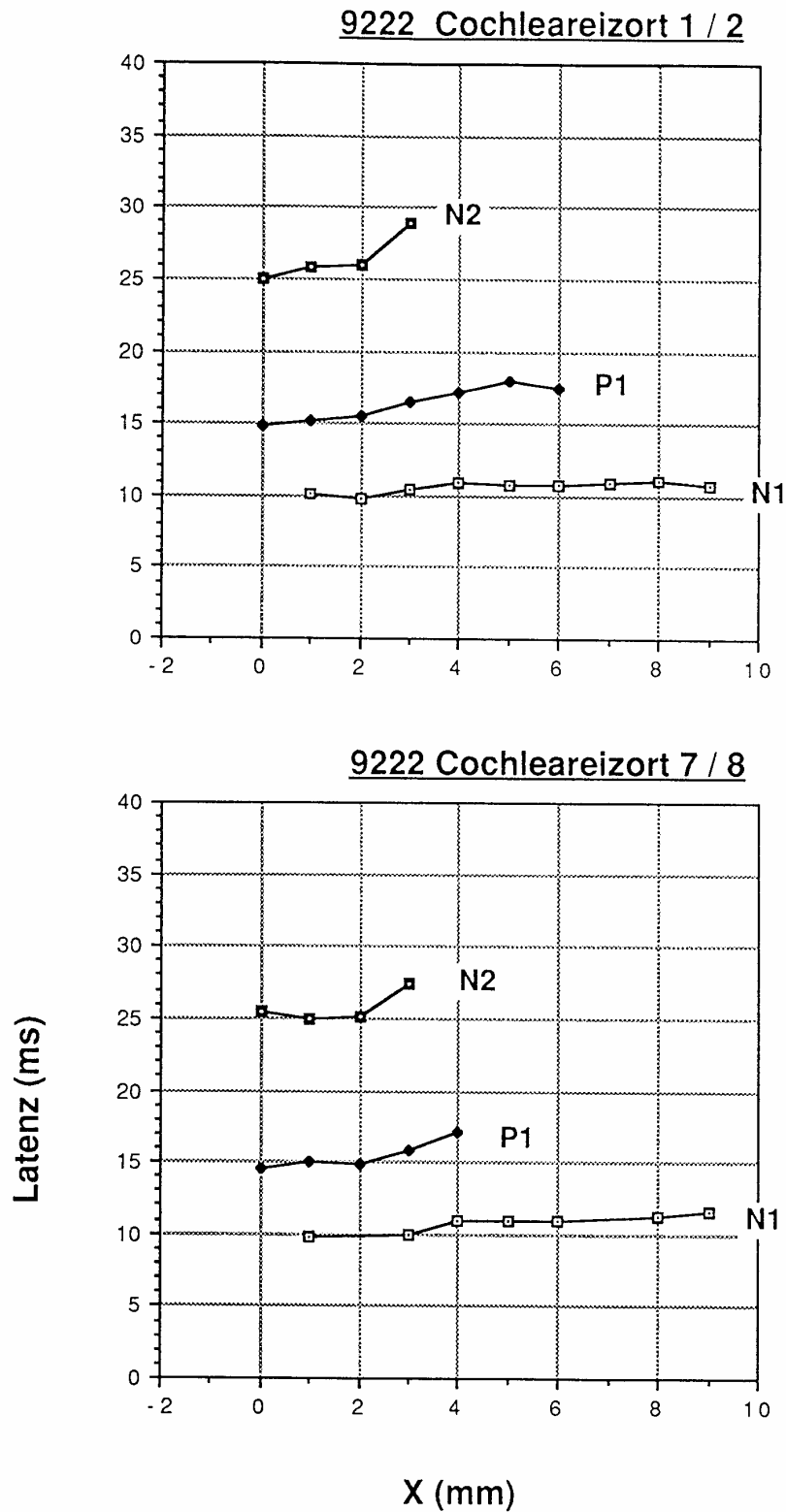


Abb. 4.6: Verlauf der Latenz der einzelnen Extrema in Abhängigkeit von der corticalen Ableitposition in caudo-rostraler Richtung bei Katze 9222. Die Verläufe sind ähnlich mit Katze 9451 (Abb. 4.5).

4.3.2. Abhängigkeit zwischen Verlauf und Cortexposition

Es ließen sich insgesamt drei unterschiedliche Verlaufsformen der Intensitätsfunktionen bei den weißen Katzen unterscheiden (Abb. 4.7, siehe auch Kap. 3.5). Kurve A zeigt eine Bildung überschießender Funktionen mit einem steilen Anstieg und einen Abfall bei hohen Reizintensitäten, Kurve B stellt den Verlauf einer einfachen Sättigungsfunktion dar, bei Kurve C ist die Bildung eines Sattelpunktes erkennbar.

Die Abb. 4.8 a-d zeigen die Intensitätsverläufe bei verschiedenen Katzen, die erweiterte Sättigungsfunktion ist bereits an die schwarz dargestellten Meßpunkte angepaßt. In den caudalen, empfindlichen Bereichen erreichen die Amplituden bei definierten Reizintensitäten ihren größten Wert und fallen oft bei weiterer Erhöhung des Reizstroms wieder ab. Dies zeigt besonders deutlich Katze 9451 (Abb. 8 a+b). Rostral dieser Areale, in Richtung des AAF der normal hörenden Katzen, bilden sich Sattelpunkte, ein Abfall bei Erhöhung des Reizstroms ist nicht mehr zu beobachten. Zwischen den beiden beschriebenen Arealen gibt es ein schmales Areal, dessen Maximalamplitudenverläufe einfachen Sättigungsfunktionen folgen. Bei Katze 9440 (Abb. 4.8 c) lassen sich keine Aussagen bezüglich überschießender Funktionen machen, dazu wären weitere Meßpunkte bei stärkeren Reizströmen nötig. Im Bereich des AAF sind bei den Katzen 9451 und 9222 wiederholt einfache Sättigungsfunktionen und teilweise überschießende Funktionen festzustellen. Auffälliger Unterschied zwischen Cochleareizort 1/2 und 7/8 ist ein meist steilerer Anstieg der Amplituden bei 7/8 und größere Empfindlichkeit bei geringen Reizströmen bei 1/2.

Die Intensitätsfunktionen zeigen deutlich, daß die Beobachtung der Amplituden bei EINEM definierten cochleären Reizstromwert allein nicht ausreicht, Rückschlüsse auf die wirkliche Maximalamplitude eines Cortexareals zu ziehen: Betrachtet man Abb. 4.8 b, so besitzt bei Cochleareizort 1/2 das Cortexareal bei $X = -0.5$ mm die mit Abstand größte aller Amplituden (ca. $240 \mu\text{V}$). Die größte Amplitude des Areals bei $X = -1$ mm beispielsweise beträgt nur $190 \mu\text{V}$. Mißt man die Amplitude bei nur einem Dämpfungswert, z.B. -20 dB, so ergibt sich bei $X = -1$ mm eine Amplitude von $160 \mu\text{V}$ (Maximalamplitude: $190 \mu\text{V}$), bei $X = -0.5$ mm beträgt die Amplitude aber nur $125 \mu\text{V}$ (Maximalamplitude: $250 \mu\text{V}$). Alleiniges Messen bei dieser Reizintensität (-20 dB) würde also fälschlicherweise dem Cortexareal $X = -1$ mm die größere Maximalamplitude zuordnen. Die Ergebnisse zeigen, daß eine zuverlässige Aussage über Unterschiede der Maximalamplituden bei

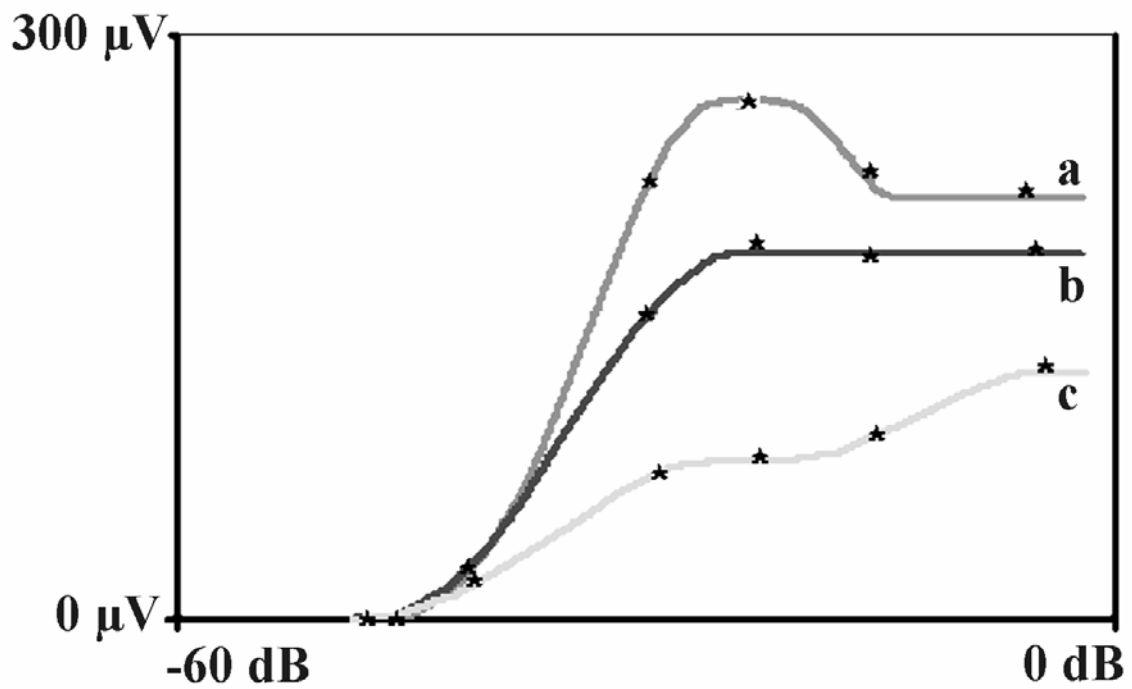


Abb. 4.7: Die drei typischen Verläufe der Intensitätsfunktionen, angepaßt an die erweiterte Sättigungsfunktion. Die Länge der Ordinate beträgt 300 μV , die Abszisse zeigt einen Bereich von 60 dB Dämpfung an. Die drei Funktionen wurden als beispielhafte Darstellung ausgewählt. Neben einer 'einfachen' Sättigungsfunktion (b) ist die Bildung biphasischer Verläufe (c) und überschießender Kurven („overshot“, a) erkennbar.

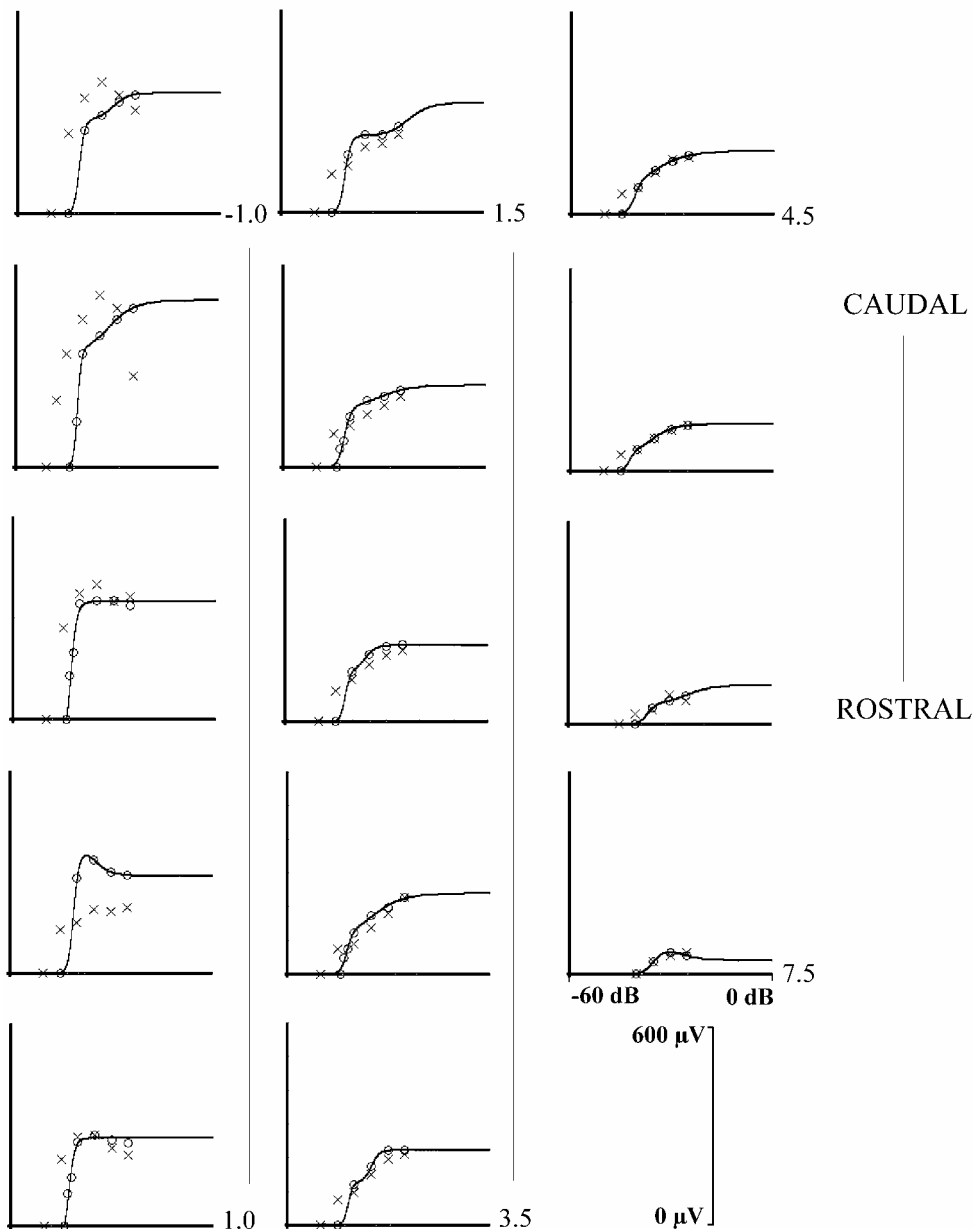


Abb. 4.8 a

Abb. 4.8: Verläufe der an die erweiterte Sättigungsfunktion angepaßten Intensitätsfunktionen. Die Abszisse zeigt die Reizintensität (-60 bis 0 dB), die Ordinate reicht bei a und b (Katze 9451) von 0 bis 300 und bei c und d von 0 bis 600 μV . Jedes Koordinatensystem enthält eine Intensitätsfunktion für 1/2 („X“ bzw. graue Funktion) und eine für 7/8 („O“ bzw. schwarze Funktion). a zeigt die weiße Katze 9451, die Rasterabstände der beiden linken Säulen betragen 0.5 mm, die der rechten 1 mm. In medio-lateraler Richtung beträgt Y konstant 0 mm. In b ist das empfindliche Areal von a vergrößert dargestellt. In c (Katze 9440) erkennt man deutlich größere Amplituden bei 7/8. Y ist auch hier konstant 0 mm. In d sind die Intensitätsfunktionen in caudo-rostraler Richtung sowohl bei Y = 0 mm als auch bei Y = 1 mm aufgezeichnet.

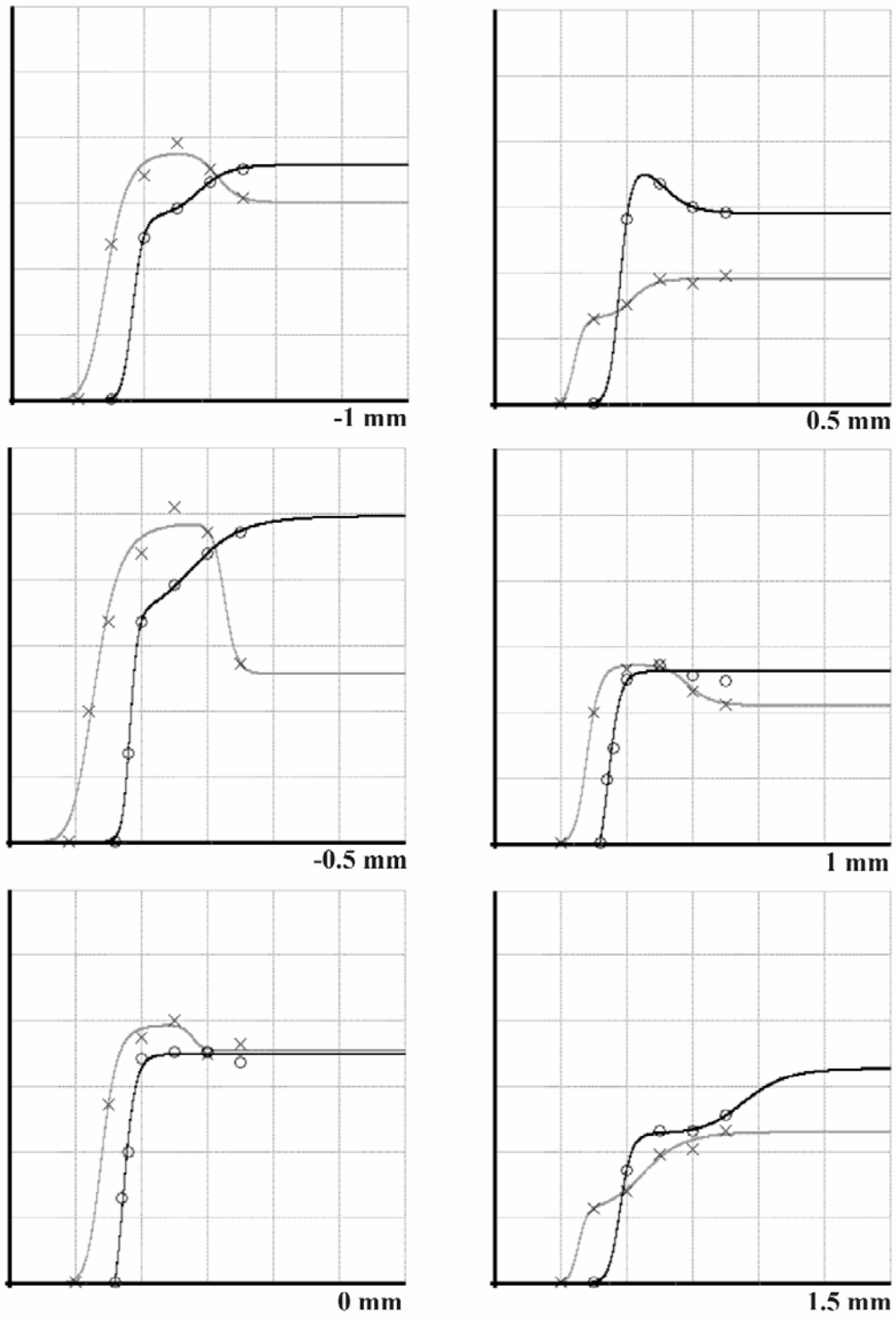


Abb. 4.8 b

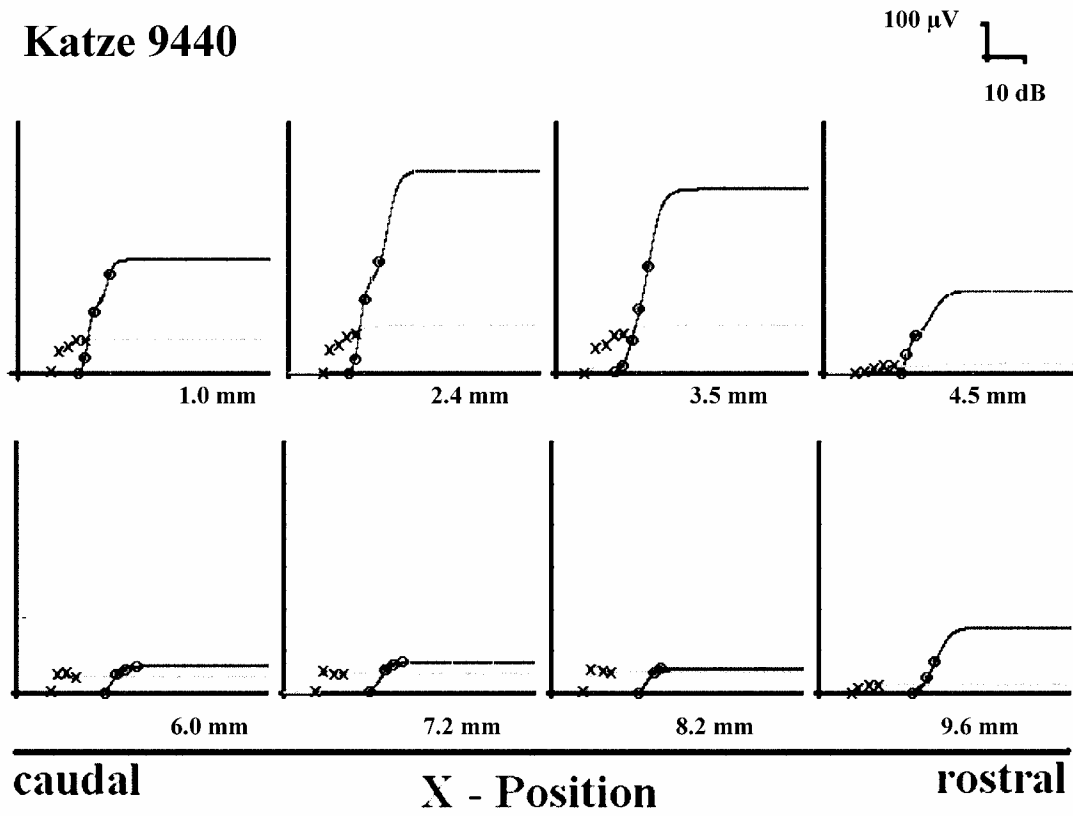


Abb. 4.8 c

Katze 9222

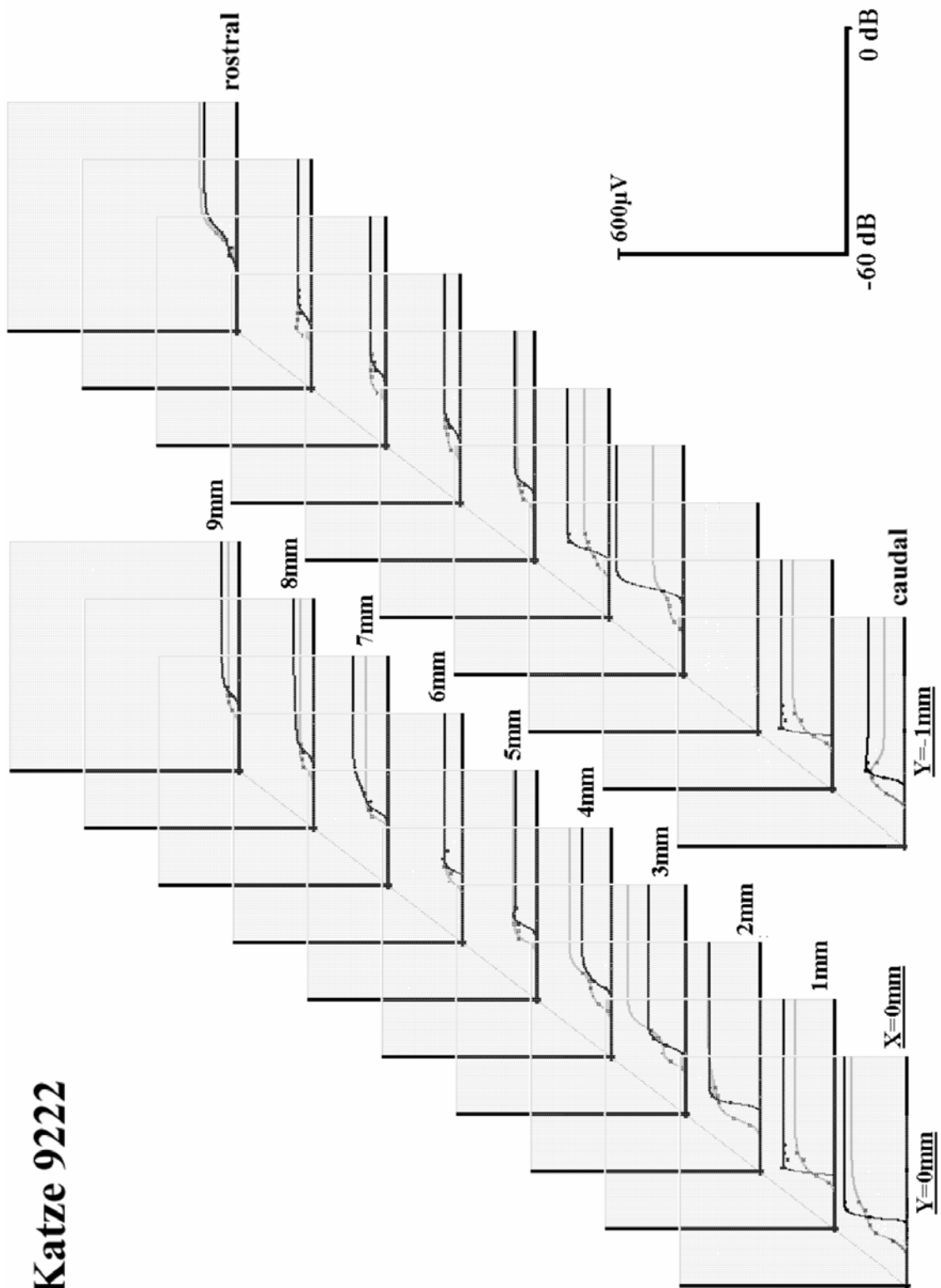


Abb. 4.8 d

den corticalen Ableitungen nur über ausführliche Intensitätsfunktionen erreicht werden kann.

4.3.3. Auswertung der Intensitätsfunktionen

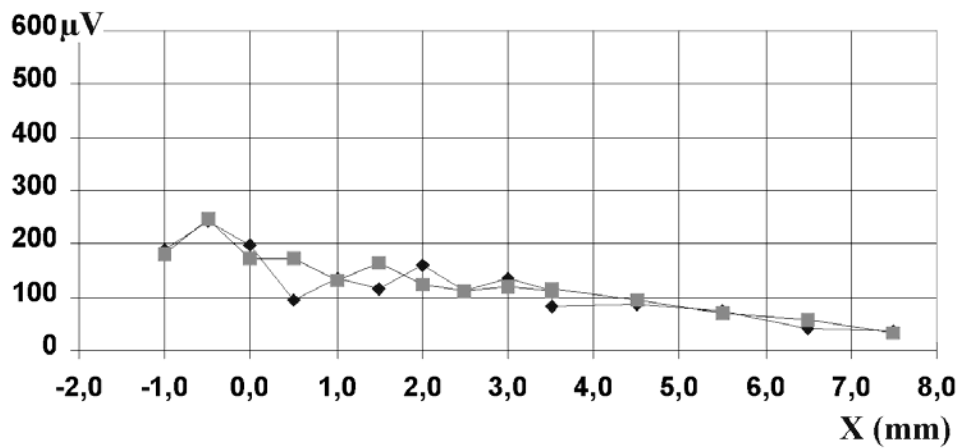
Die Intensitätsfunktionen wurden wie in Kap. 3.5 beschrieben an die biphasische Sättigungsfunktion angepaßt. Ausgewertet wurde die Maximalamplituden (in μV) und die 10%- und 90%-Werte (in dB) der Funktionen. Die Differenz zwischen den 10%- und 90%-Werten wurde als Dynamikbereich definiert. Dieser diente als ein Maß für die Anstiegssteilheit.

Der Verlauf der Maximalamplituden der Intensitätsfunktionen zeigt Abb. 4.9. In caudo-rostraler Verlaufsrichtung sind jeweils definierte Maxima zu erkennen. Ein deutlicher Abfall der Amplituden nach rostral ist bei allen Katzen vorhanden. Die Verläufe der Amplituden sind bei den Cochleareizorten 1/2 und 7/8 nahezu parallel. Die erreichbaren Amplituden sind also stark abhängig von der corticalen Ableitposition und fast völlig unabhängig vom cochleären Reizort.

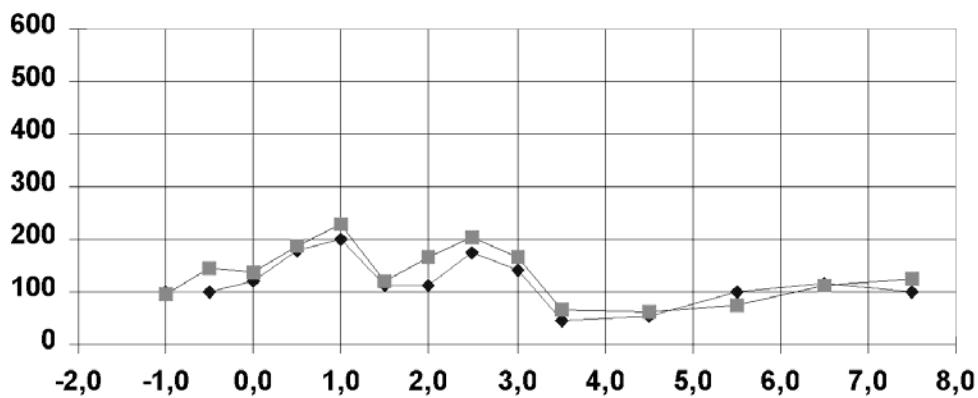
In Abb. 4.10 ist der caudo-rostrale Verlauf der 10%-Werte (in dB) der Intensitätsfunktionen dargestellt. Die 10%-Werte der Intensitätsfunktionen sind über den gesamten primären auditorischen Cortex fast konstant, wobei bei Cochleareizort 1/2 die Dämpfung meist geringfügig größer ist als bei 7/8. Signifikante Unterschiede zwischen den cochleären Reizorten lassen sich hier aber auch nicht erkennen. Zusätzlich sind auch bei den einzelnen corticalen Ableitpositionen die 10%- Werte nahezu konstant.

Der Dynamikbereich wurde als Differenz der 10- und 90%-Werte definiert. Da die 10%-Werte über AI nahezu konstant sind, ist der 90%-Wert ausschlaggebend für die Dynamik. Aufgrund bestimmter Eigenschaften der Anpassungsfunktion (siehe 5.5) ist bei der Dynamik nur der caudal gelegene Teil mit seinen steilen Intensitätsfunktionen sinnvoll auswertbar. In Abb. 4.11 ist der Verlauf der Dynamik in diesem Abschnitt in caudo-rostraler Richtung dargestellt. Abb. 4. 11 a und b (beide Katze 9451) zeigen bei $X = -0.5 \text{ mm}$ deutlich steilere Anstiege der Intensitätsfunktionen bei Cochleareizort 1/2, 0.5 – 1 mm weiter rostral ist dagegen der Anstieg bei Cochleareizort 7/8 deutlich steiler. Die Steilheit des Anstiegs ist hier also deutlich vom cochleären Reizort abhängig.

a) GWK 9451 Amplituden, Y = 0 mm



b) GWK 9451 Amplituden, Y = 1 mm



c) GWK 9222 Amplituden Y = 0 mm

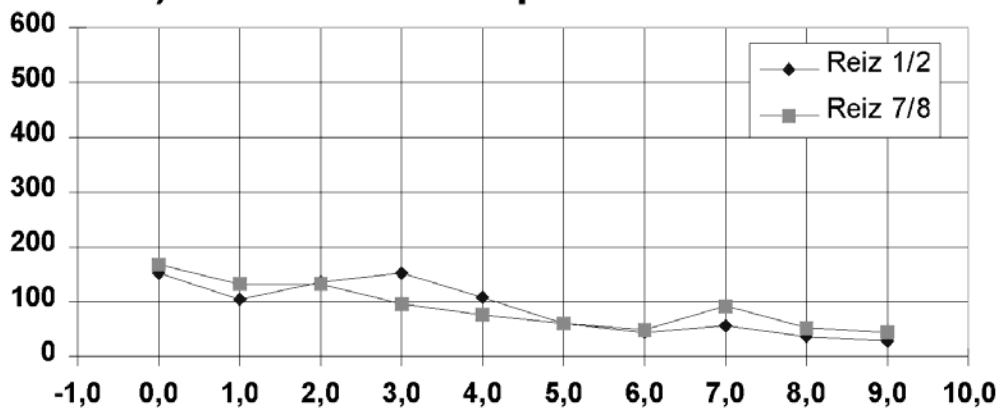


Abb. 4.9: Der Caudo-rostrale Verlauf der Maximalamplituden, die aus Intensitätsfunktionen ermittelt wurden. Die Abszisse zeigt die Cortexposition an. Dargestellt sind die Verläufe bei den gehörlosen weißen Katzen 9222 und 9451 (GWK 9222 und GWK 9451).

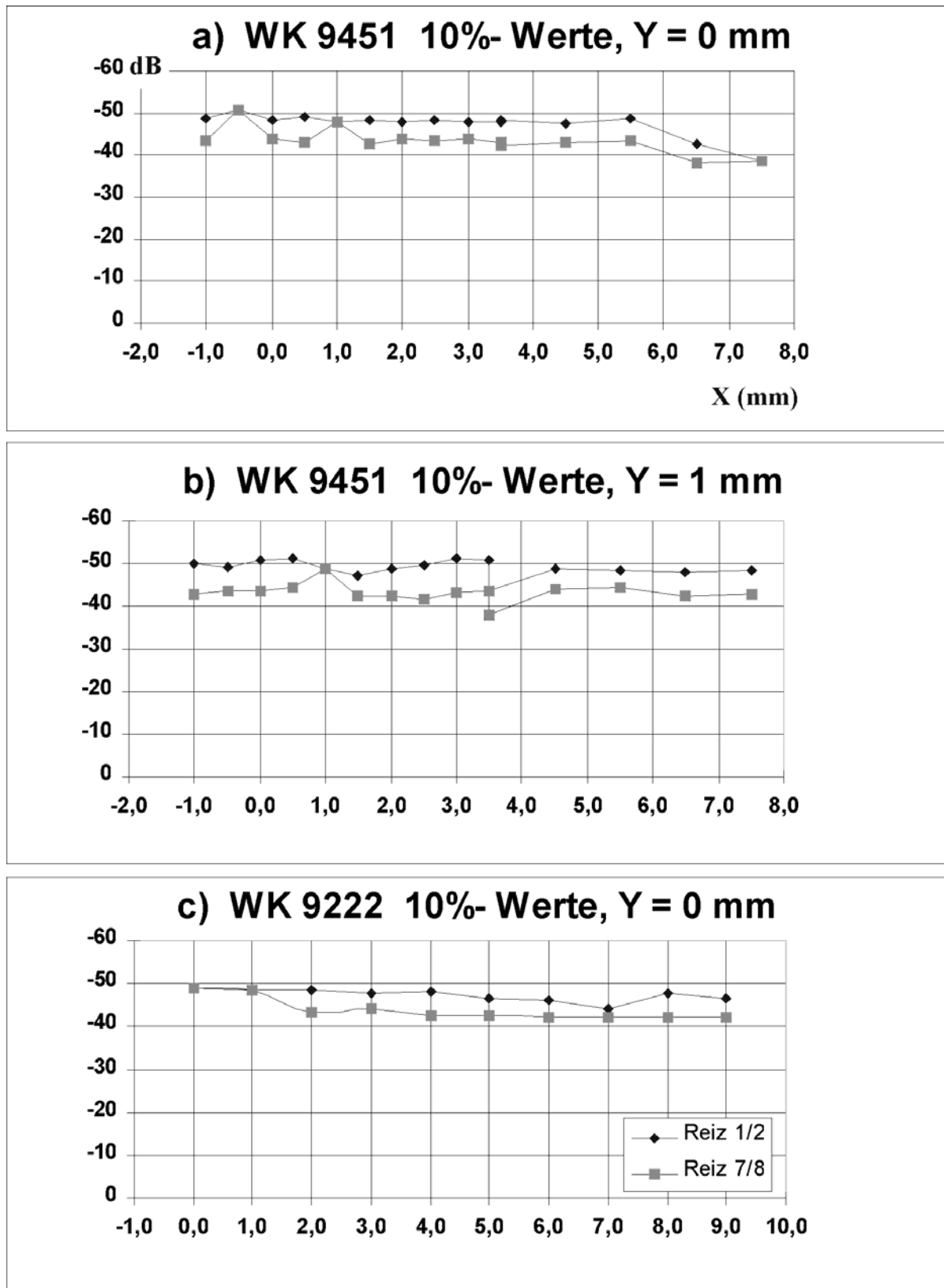


Abb. 4.10: Die Dämpfungswerte, bei denen die Intensitätsfunktionen 10% ihrer Maximalamplitude erreichen. Die Abszisse kennzeichnet die caudo-rostrale Cortexposition. Dargestellt sind die Katzen der Abb. 4.9. Die Dämpfungswerte sind über dem gesamten AI nahezu konstant.

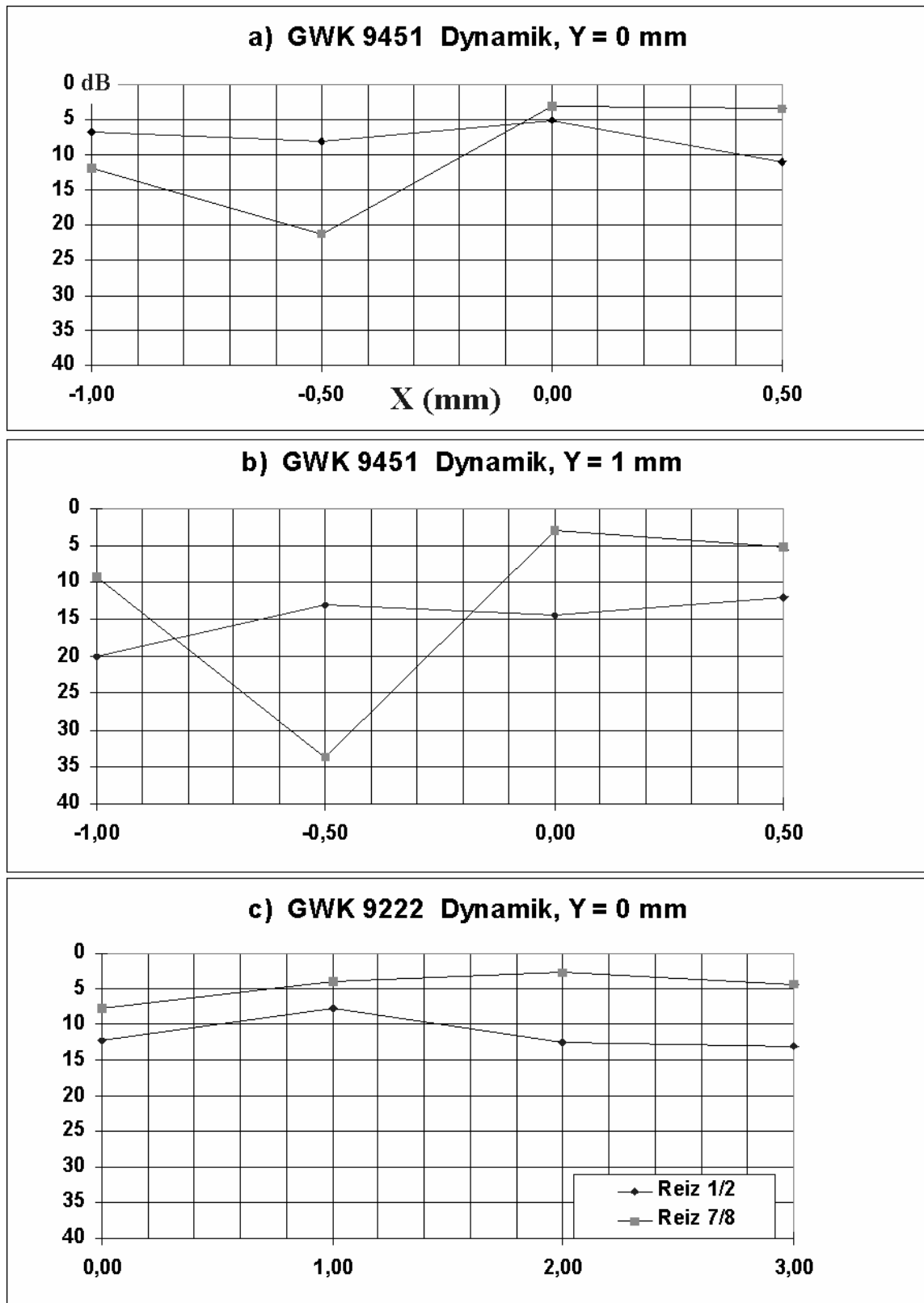


Abb. 4.11: Die Darstellung des Dynamikbereiches bei den Katzen aus Abb. 4.9. Die Abszisse gibt die caudo-rostrale Cortexposition an. Zwischen Cochleareizort 1/2 und 7/8 werden deutliche Differenzen beobachtet.

Die Daten lassen erkennen, daß bereits bei kleinen Rastergrößen wie 0.5 mm sehr große Dynamikunterschiede erkennbar sind (bis zu 20 dB / 0.5 mm). Daraus folgt, daß für eine gute Auswertung der Dynamik eine ausreichend hohe Auflösung bei der Messung auf der Cortexoberfläche zu fordern ist. In Abb. 4.11c (Katze 9222) ist die Meßschrittweite mit 1 mm doppelt so groß; die Intensitätsfunktion von Cochleareizort 1/2 zeigt bei $X = 1$ mm ihren steilsten Anstieg, die Intensitätsfunktion von 7/8 zeigt 1 mm weiter rostral ihren Maximalanstieg. Katze 9222 besitzt mit 1 mm zwar nur eine doppelt so grobe Auflösung im Vergleich zu Katze 9451, zeigt aber den Trend der Katze 9451, der relativ steilste Anstieg der Intensitätsfunktionen bei Cochleareizort 1/2 ($X = 1$ mm) liegt ca. 1 mm weiter caudal als der von 7/8 ($X = 2$ mm). Auch hier zeigt sich die Abhängigkeit der Steilheit des Anstiegs vom cochleären Reizort.

4.4. Schwellenfunktionen

4.4.1. Eigenschaften und Konstruktion

Um die Schwellenverläufe zu bestimmen, wurde ein absolutes Schwellenkriterium (in μ V) festgelegt. Dieses Kriterium entsprach ca. 10% der größten überhaupt bei der jeweiligen Katze gemessenen Maximalamplitude. Der Dämpfungswert des Reizstroms der Intensitätsfunktionen am Punkt des Kriteriums bildete den Schwellenwert.

4.4.2. Abhängigkeit der Schwellen von Cortexposition und Cochleareizort

In Abb. 4.12 a-f ist der Schwellenverlauf für beide Cochleareizorte in caudo-rostraler Richtung aufgetragen. Abb. 4.12 a-c zeigen die Schwellen der Katze 9222 bei verschiedenen medio-lateralen Höhen, Abb. 4.12 d-f die Verläufe der Katze 9440. In Abb. 4.12 a und b erkennt man für Reizort 1/2 die besten Antworten bei $X = 0$ mm, für Reizort 7/8 die besten Antworten bei $X = 1$ mm, also ca. 1 mm weiter rostral. In Abb. 4.12 e ist für 1/2 die beste Antwort bei $X = 0.5$ mm, für 7/8 die beste Antwort bei $X = 2.5$ mm differenzierbar. Hier beträgt der Abstand ca. 2 mm. Die Meßpunkte der Abb. 4.12 d liegen außerhalb des maximal empfindlichen Bereiches. Abb. 4.12 f zeigt, daß sehr weit medial ($Y = 3$ mm) in caudo-rostraler Richtung keine großen Schwellendifferenzen auftreten.

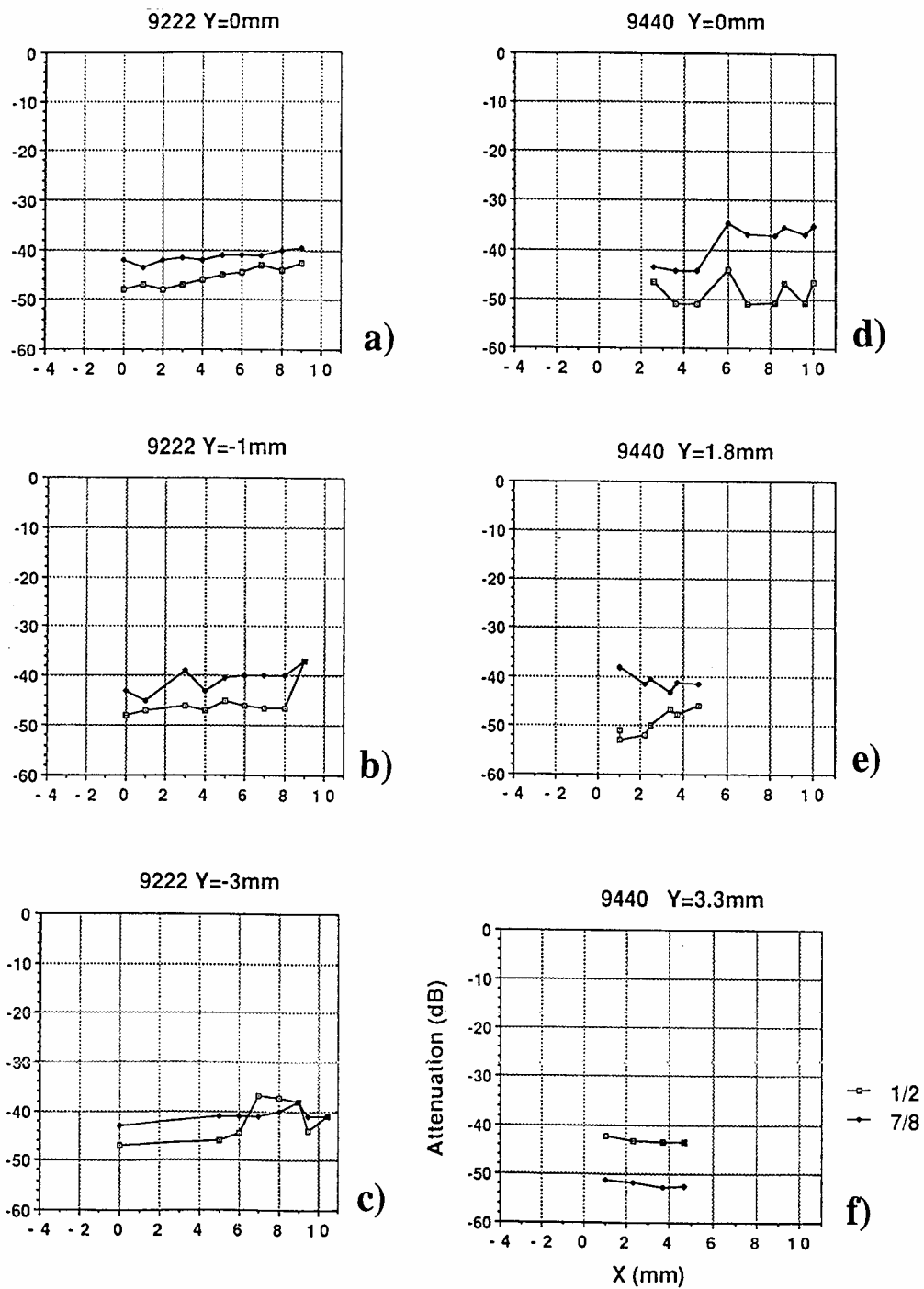


Abb. 4.12: Es ist der Schwellenverlauf bei den Cochleareizorten 1/2 und 7/8 in caudo-rostraler Richtung (Abszisse) dargestellt bei den Katzen 9222 (a-c) und 9440 (d-f). Die Ordinate kennzeichnet die Dämpfung. Der caudo-rostrale Schwellenverlauf wurde bei jeder Katze in drei unterschiedlichen latero-medialen Höhen (Y) gemessen.

Im Bereich nahe des definierten Referenzpunktes sind also die Schwellen von der cochleären Reizposition stark abhängig. Die besten Antworten bei apikaler cochleärer Reizung (1/2) lagen 1-2 mm weiter caudal als bei basaler (7/8).

In Abb. 4.12 c ist der Schwellenverlauf sehr weit rostral aufgezeigt. Man erkennt einen Bereich bei $X = 9.8$ mm, der sich durch einen erneuten Abfall der Schwellen auszeichnet. Hier zeigt sich also ein zweiter, rostral gelegener Bereich, in dem die Schwellenempfindlichkeit wieder ansteigt, nachdem sie ansonsten bei allen Katzen ebenso wie die Amplituden von caudal nach rostral hin abfällt. Interessant ist, daß bei $7 \text{ mm} \leq X \leq 8 \text{ mm}$ die Empfindlichkeit bei Cochleareizort 7/8 deutlich höher als die von 1/2 ist, 1-2 mm weiter rostral ist es genau umgekehrt. Cochleareizort 7/8 ist hier also 1-2 mm weiter caudal deutlich empfindlicher als 1/2, während im Bereich des Referenzpunktes 7/8 meist rostral empfindlicher als 1/2 ist. Auch in diesem Areal ist das Schwellenverhalten abhängig vom cochleären Reizort, jedoch ist die vorhandene Tonotopie im Vergleich zu dem caudal gelegenen empfindlichen Feld gespiegelt. Dieser rostrale empfindliche Bereich weist also deutlich Parallelen zum AAF der normal hörenden Katzen auf.

Eine 3-dimensionale Darstellung der Schwellenverläufe über AI bei beiden Cochleareizorten zeigen Abb. 4.13 a und b. Das Rastermaß beträgt 0.5 mm. Die Form der 3-dimensionalen Gebirgslandschaften ist bei beiden Cochleareizorten nicht gleich, wie man es bei fehlender Differenzierungsfähigkeit des AI zwischen den Cochleareizorten erwarten sollte. Bei Cochleareizort 1/2 beobachtet man einen nahezu konstanten Abfall der Empfindlichkeit in rostraler Richtung, bei Cochleareizort 7/8 ist eine Plateaubildung zu erkennen. Bei dieser hohen Auflösung ist das Schwellenmaximum bei Cochleareizort 1/2 zwischen -1 und -0.5 mm deutlich sichtbar, bei Cochleareizort 7/8 liegt es zwischen -0.5 und 0.5 mm. Die maximale Empfindlichkeit bei Cochleareizort 1/2 liegt demzufolge 0.5-1 mm weiter caudal als bei 7/8 (siehe auch Abb. 4.12). Abhängig vom cochleären Reizort zeigen sich also bei gehörlosen weißen Katzen völlig unterschiedliche Gebirgslandschaften beim Schwellenverlauf, die Orte mit den maximal niedrigen Schwellen sind vom Cochleareizort abhängig.

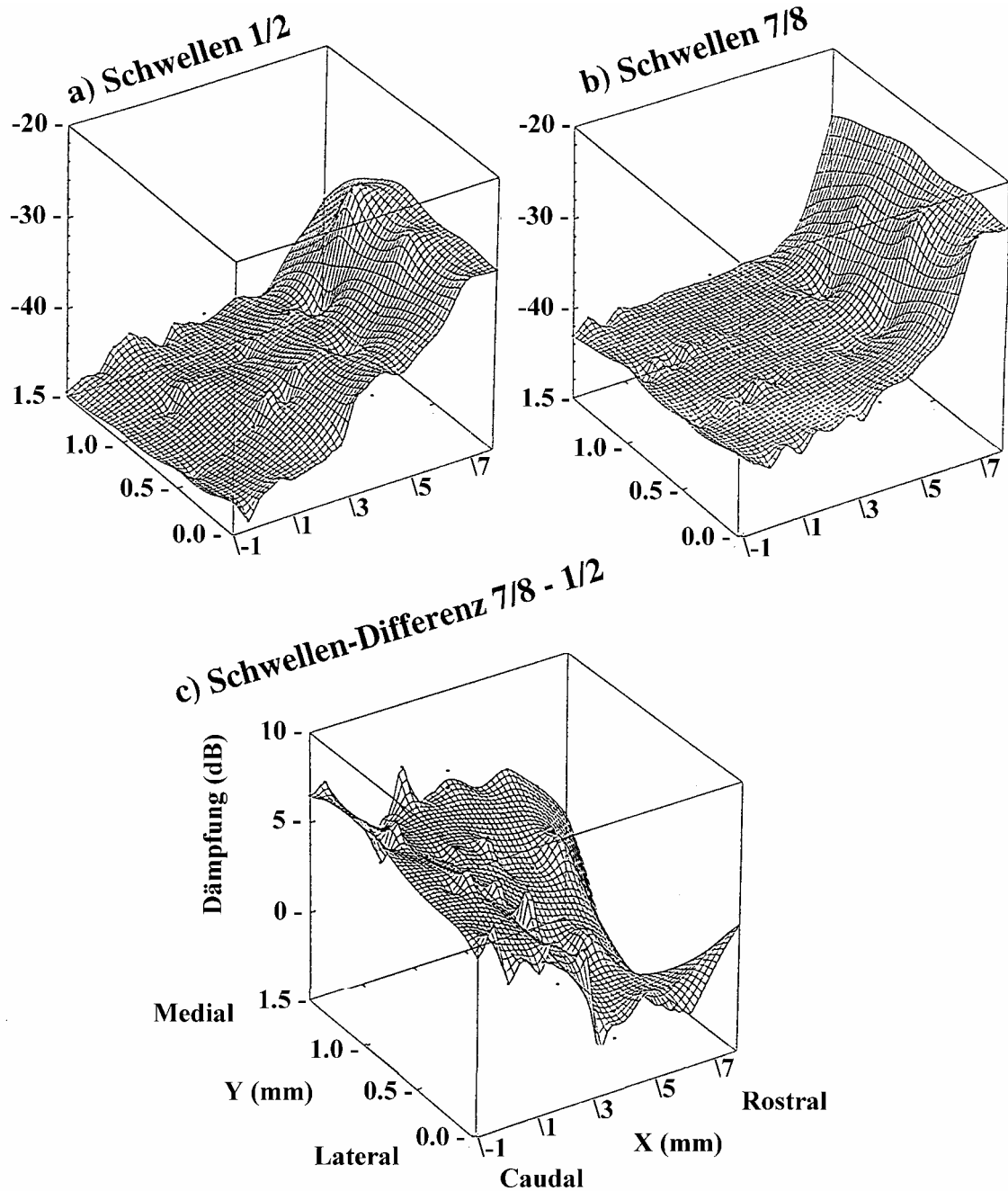


Abb. 4.13: Der Schwellenverlauf bei Katze 9451. Abszisse und Ordinate stellen die caudo-rostrale (-1 bis 7.5 mm) bzw. latero-mediale (0 bis 1.5 mm) corticale Ableitposition dar. Die Raumachse zeigt den Schwellenverlauf bei den Cochleareizorten 1/2 (a) und 7/8 (b) über AI. In c zeigt sie den Schwellendifferenzverlauf (7/8 - 1/2) in dB.

Sowohl die Schwellenverläufe als auch die Dynamikbereiche der Intensitätsfunktionen zeigen also abhängig von den Cochleareizorten 1/2 und 7/8 unterschiedliches Verhalten. Die höchste Empfindlichkeit bei Cochleareizort 1/2 ist sowohl beim Schwellenverhalten als auch bei der Dynamik 0.5 - 2 mm weiter caudal als die von 7/8 gelegen. Vergleicht man die caudo-rostralen Verläufe der Dynamikbereiche und Schwellen, so ist das Cortexareal, in dem die Intensitätsfunktion bei Cochleareizort 1/2 in Relation zu 7/8 eine besonders steile *Steigung* zeigt, ca. 0.5 - 1 mm weiter rostral gelegen als die empfindlichste *Schwelle* von Cochleareizort 1/2 et vice versa.

In Abb. 4.14 ist die Schwellendifferenz 7/8-1/2 über der Cortexposition aufgetragen. Die caudo-rostralen Verläufe der einzelnen weißen Katzen und einer normal hörenden Katze (P 100) wurden im Verhältnis 1:1 nach caudal oder rostral verschoben und zusammen über dem Ort aufgetragen. Wäre aufgrund von Entwicklungsdefiziten durch fehlende akustische Stimulation der gehörlosen weißen Katzen keine Differenzierung zwischen den Cochleareizorten 1/2 und 7/8 möglich, so würde man bei den Schwellendifferenzen einen ebenen Verlauf erwarten. Obwohl zwischen den untersuchten Katzen erhebliche individuelle Unterschiede bestehen, zeigt sich die charakteristische Bildung eines Minimums der Schwellendifferenzen über der Cortexposition. Abb. 4.13 c zeigt die Schwellendifferenz der Abbildungen 4.13 a und b. Es bildet sich ein Minimum zwischen ca. -1 und 2 mm in caudo-rostraler Richtung (besonders bei $Y = 1.5$ mm und $Y = 0$ mm), dahinter erkennt man einen Abfall der Schwellendifferenzen. Bei $Y = 0$ mm ist rostral bereits ein Wiederanstieg der Schwellendifferenzen sichtbar. Eine Abhängigkeit zwischen Alter der Katzen und der Steilheit des Minimums ist nicht erkennbar.

Beim Verlauf der Schwellendifferenzen über AI bilden sich also individuelle Gebirgslandschaften, die von Katze zu Katze stark differieren. Bei allen Katzen ist die Bildung eines Minimums erkennbar, bei keiner Katze liegt der Schwellendifferenzverlauf in caudo-rostraler Richtung bei Null oder ist auch nur annähernd eben, wie man es bei fehlender Differenzierungsfähigkeit der neuronalen Netze zwischen den cochleären Reizorten erwarten sollte.

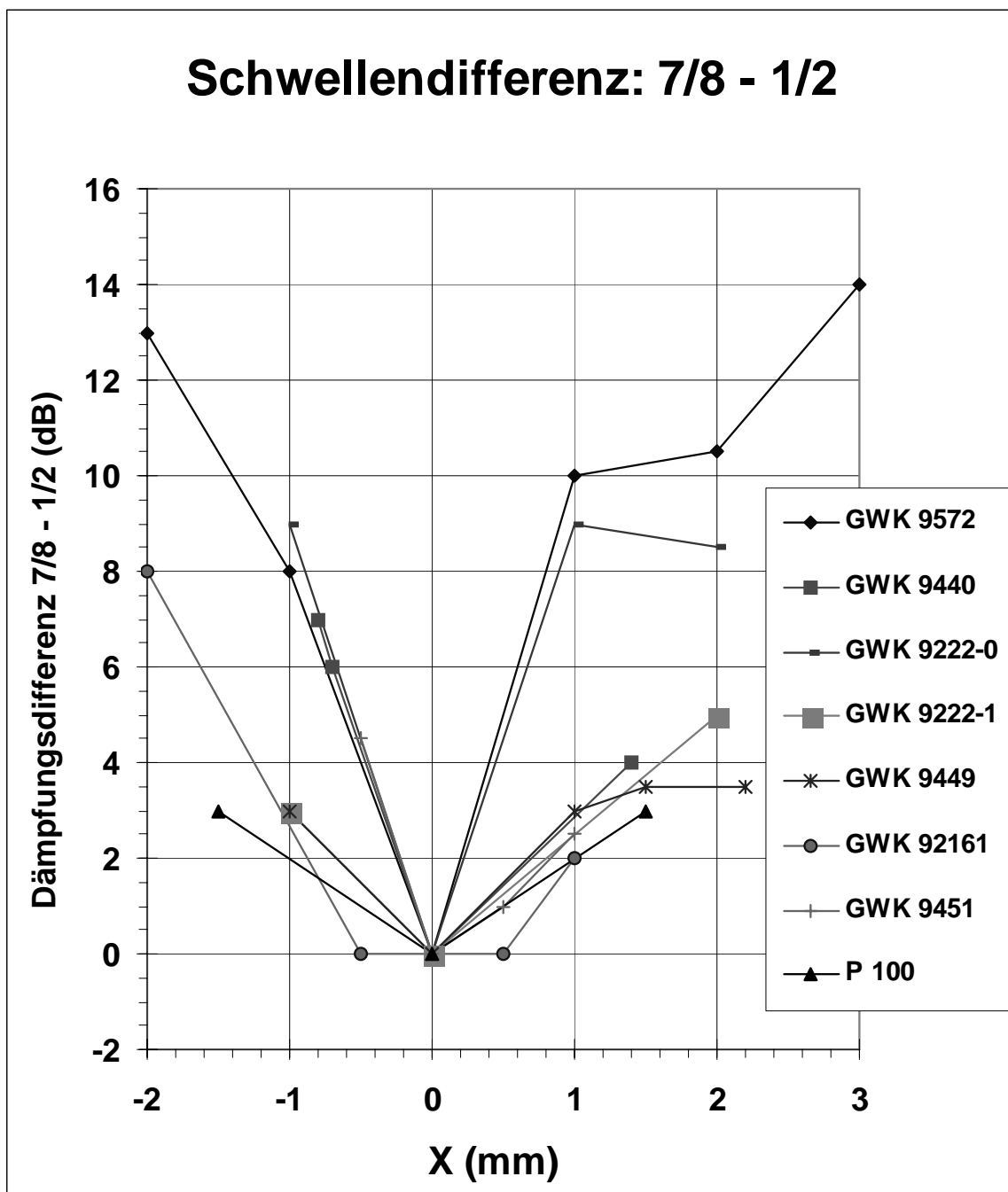


Abb. 4.14: Die Schwellendifferenzen (Differenz zwischen den Schwellen bei den Cochleareizorten 7/8 und 1/2) bei verschiedenen gehörlosen weißen Katzen. Die Differenzverläufe wurden sowohl in X-Richtung (caudo-rostrale Cortexposition) als auch in Y-Richtung (Schwellendifferenz 7/8-1/2) der Übersicht halber übereinander geschoben. Zusätzlich ist mit 'P 100' eine normal hörende Katze eingezeichnet. Es zeigen sich erhebliche individuelle Unterschiede zwischen den Katzen, die Bildung eines zentralen Minimums ist jedoch bei allen Katzen eindeutig.

4.5. Abhängigkeit der Schwellen und Amplituden von der Narkosetiefe des Tieres

Um die Abhängigkeit der Schwellen und Amplituden von der Narkosetiefe der Katzen zu untersuchen, wurde während eines akuten Versuches dem Versuchstier eine hohe Dosis Barbiturat (2 ml der Nembutal®-Ringer-Lösung im Verhältnis von 1:4) verabreicht. Eine Minute nach Applikation, später in fünf-Minuten-Schritten, wurden elektrisch evozierte Potentiale von der Oberfläche des primären auditorischen Cortex (Position 0/0/0, Referenzpunkt) abgeleitet. Die Reizintensität wurde jeweils von -40 auf -25 dB erhöht.

Abb. 4.15 a zeigt den Verlauf der Maximalamplituden vor und nach Barbituratapplikation, Abb. 4.15 b zeigt den Schwellenverlauf. Es kommt bei dieser extrem hohen Barbituratdosis zu einem Abfall der Maximalamplitude (gemessen bei konstant -20 dB Dämpfung) um initial 35%, nach 15 min sind es noch 23%. Bei dem Schwellenverhalten (25 μ V als Kriterium) kommt es initial zu einem Verlust von 3.10 dB (8.38%), nach 15 min beträgt der Verlust lediglich noch 0.65 dB (1,76%). Die Maximalamplituden reagieren also im Vergleich zu den Schwellen besonders empfindlich auf die barbituratinduzierte Narkosetiefe des Versuchstiers.

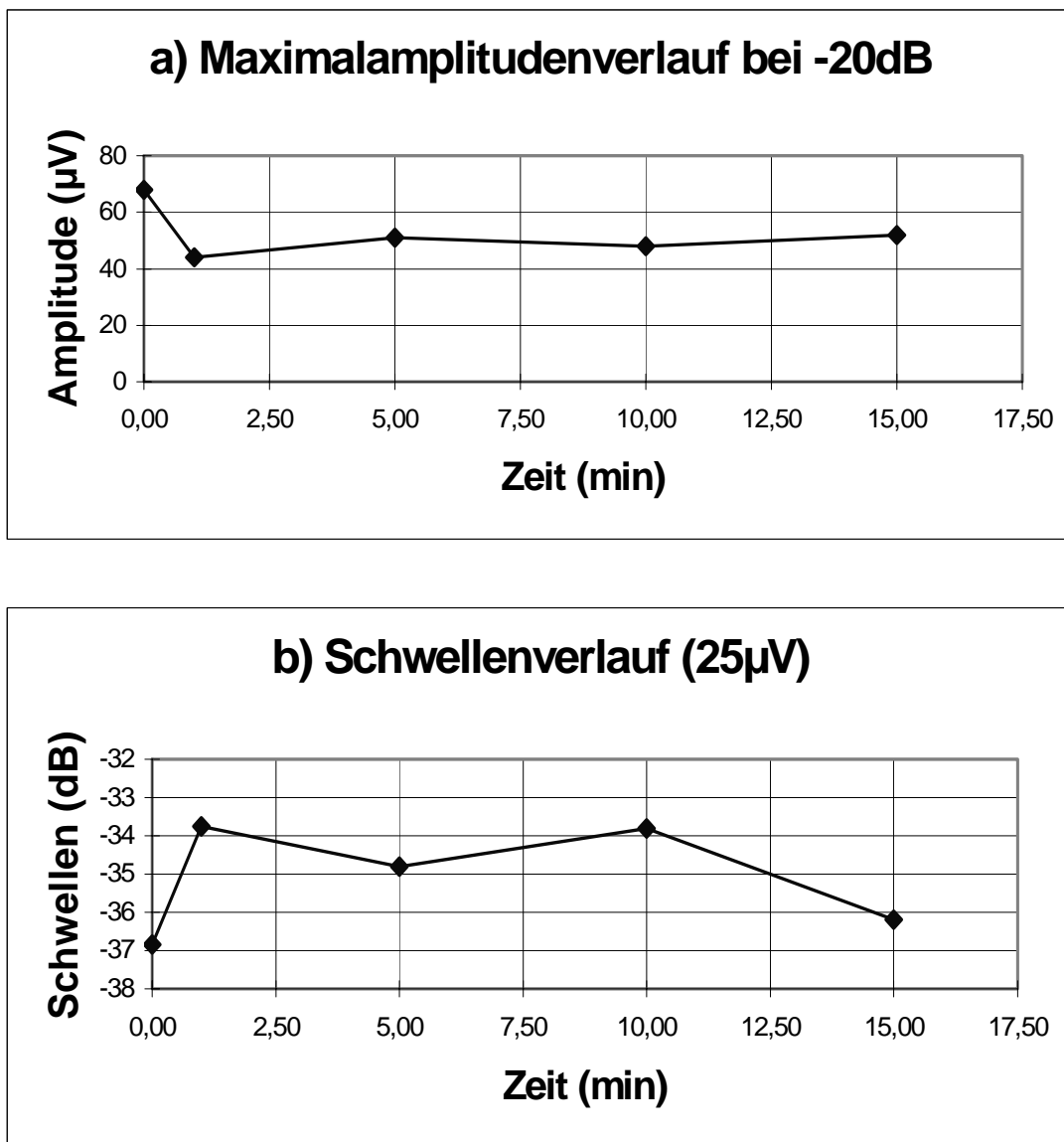


Abb. 4.15: Das obere Bild zeigt den Verlauf der Maximalamplituden der MLRs bei -20 dB Dämpfung in Abhängigkeit von der Zeit (Abszisse) nach Gabe einer extrem hohen Dosis Barbiturat. Das untere Bild zeigt den Schwellenverlauf nach Barbituratgabe. Bei $Y = 0$ s ist die Maximalamplitude bzw. Schwelle ohne Einfluß des Barbituratbolus dargestellt. Die Schwellen erholen sich schneller als die Maximalamplituden und erreichen nach 15 min fast wieder den Ausgangswert.

4.6. Zusammenfassung der Resultate

1. Gehörlose weiße Katzen zeigen auch ohne vorausgegangene akustische Stimulation bzw. ohne vorausgegangenes Training neuronaler Netze bei ipsi- und contralateraler elektrischer Reizung des Hörnervs Antworten mittlerer Latenz (MLRs) auf dem primären auditorischen Cortex (AI). Zwischen den einzelnen Katzen zeigen sich bei den MLRs erhebliche individuelle Unterschiede. Obwohl diese Differenzen bestehen, wird bei allen Katzen bei Latenzen und Schwellen eine ortsabhängige Beziehung zwischen Cochleareizort und dem AI beobachtet.
2. Intensitätsfunktionen der weißen Katzen nach elektrischer Hörnervreizung zeigen je nach corticaler Ableitposition und cochleärer Stimulationsposition genau drei verschiedene Verläufe. Maximalamplituden und Dynamikbereiche dieser Funktionen zeigen ebenfalls eine deutliche Ortsabhängigkeit von der corticalen Ableitposition. Der Dynamikbereich der Intensitätsfunktionen wird zusätzlich entscheidend vom cochleären Reizort beeinflusst.
3. Schwellendifferenzverläufe der MLRs zeigen in 3-dimensionaler Darstellung gebirgige Landschaften. Obwohl die Gestalt dieser Landschaften erhebliche individuelle Differenzen aufweist, wird bei allen Katzen in caudo-rostraler Richtung die Ausbildung eines Minimums nahe des definierten Referenzpunktes beobachtet. Keine der Schwellendifferenzen verläuft eben, wie man es bei fehlender Differenzierungsfähigkeit der akustisch völlig unerfahrenen neuronalen Netze zwischen den Cochleareizorten erwarten sollte.
4. Rostral des AI ist bei den weißen Katzen ein zweites Areal vorhanden, welches sich durch niedrigere Schwellen als seine Umgebung auszeichnet. Es ist von den Schwellenfunktionen her im Vergleich zu AI invers gegliedert und weist Parallelen mit dem anterioren auditorischen Feld (AAF) normal hörender Katzen auf.
5. Maximalamplituden und Schwellen der corticalen Antworten sind von der Narkosetiefe der Katze abhängig. Während nach Gabe einer hohen Dosis Barbiturat die Schwellen relativ schnell wieder ihren Ausgangszustand erreichen, sind die Maximalamplituden der Antworten über längere Zeit deutlich vermindert.

5. Diskussion

5.1. Allgemeine methodische Probleme

5.1.1. Allgemeine Fehlerquellen

5.1.1.1. Katzenüberwachung

Während der Versuche am offenen Katzencortex wurde versucht, die Cortexoberfläche mit Ringerlösung möglichst feucht zu halten. Ein zu trockener Cortex beginnt relativ schnell zu schrumpfen. Dieses war in erster Linie am Abstand zwischen den Sulci ektosylvii posterior et anterior festzumachen. Dieser betrug im Schnitt 6.5 mm. Üblicherweise lagen die Abstandsdifferenzen, gemessen an Anfang und Ende des Versuchs, unterhalb von 0.1 mm. Bei Katze 9449 konnte als Extremfall über Nacht eine Schrumpfung von 0.9 mm gemessen werden. Die Meßwerte dieser Katze wurden nicht weiter ausgewertet. Ein anderes Problem, das bei zu trockenem Cortex auftreten kann, ist eine Erhöhung des Widerstands zwischen Cortex und Elektrode. Dies hat bei der Messung zu kleine Amplituden der corticalen Potentiale zur Folge und machte ebenfalls eine häufige Befeuchtung (Ringerlactat) der Cortexoberfläche notwendig.

5.1.1.2. Reizanordnung

Obwohl die verwendeten Reizstromquellen optisch isoliert und batteriebetrieben waren, ließ sich das Netzbrummen (50 Hz mit Oberwellen) nicht vollständig eliminieren. So wurde versucht, die elektrische Reizung bei Messung der MLRs mit einer Frequenz zu applizieren, die keine Teilerbeziehung für 50 Hz besitzt. Dadurch konnte fast das gesamte Netzbrummen in den aufsummierten Potentialen vermieden werden. Die Applikationsfrequenz der Reize (meist 2.11 Hz), die wegen der resultierenden kleineren Gesamtversuchsdauer möglichst hoch sein sollte, wurde nach oben durch die drohende Überlagerung der einzelnen evozierten Potentiale limitiert.

Der Batteriebetrieb konnte zur Folge haben, daß bei älteren Batterien (lange Versuchsdauer) und geringen Dämpfungen (entspricht höheren Strömen) Nicht-Linearitäten auftraten. Dies wurde mit einem Amperemeter (Kontron) und Eichwiderständen kontrolliert und konnte somit vermieden

werden. Aufgrund eines werkstattseitig irrtümlich eingesetzten Kondensators in den Stromquellen zwischen Masse und Ausgang dürfte bei tiefen Stimulationsfrequenzen ein etwas zu hoher Reizstrom gemessen worden sein. Der so entstandene Meßfehler war bei allen Katzen gleich, so daß Vergleiche zwischen den Tieren durchaus möglich sind. Nicht betroffen sind die Katzen 9572, 9449, 92161 und P100 der Abb. 4.14.

5.1.1.3. Meßelektroden

Eine unzureichend feste Auflage der Elektroden auf dem Cortex hatte zuerst eine Reduktion der gemessenen Potentiale und dann ein auf dem Oszilloskop sichtbares Brummen zur Folge. Dies konnte durch eine häufige und genaue Kontrolle der Auflage der Einzelelektroden auf dem Cortex mit Hilfe des Stereo-Operationsmikroskopes (16-fache Verstärkung) vermieden werden.

Die Cortexoberfläche mußte wie oben beschrieben möglichst feucht sein. Dadurch bestand die Möglichkeit der Ausbildung von Wasserbrücken zwischen den Einzelelektroden der Mehrfachelektrode, bedingt durch die Oberflächenspannung des Wasser (Kapillareffekt). Durch die in 3.3.2 beschriebene Kunststoffisolierung wurde versucht, diesen Effekt zu reduzieren. Der Radius der Auflagekugeln der Einzelelektroden schwankte zwischen 100 und 150 μm . In diesen Grenzen ließ sich kein merklicher Einfluß des Kugelradius auf das Meßergebnis feststellen.

5.1.2. Grenzen und Auflösung

5.1.2.1. Elektrodenplatzierung

Die Platzierung der Elektroden erfolgte visuell unter dem Mikroskop. Sichtbare corticale Gefäße wurden als Ableitpunkte nach Möglichkeit vermieden. Die feinen, leicht verformbaren Elektrodenspitzen der Mehrfachelektroden und die unebene Cortexoberfläche führten teilweise zu leichten Verschiebungen des eingestellten 1 mm- Rasters (siehe 3.3.2) der Mehrfachelektrode. Es bestand die Möglichkeit, mit einer in das Mikroskop integrierten Kamera den Cortex mit aufliegenden Elektroden als Photographie festzuhalten. Dieses ermöglichte auch retrospektiv eine genaue Bestimmung der Einzelelektrodenpositionen. Meist erwies es sich jedoch als ausreichend, bei den Mehrfachelektroden eine Einzelelektrode genau zu plazieren und für die übrigen ein 1 mm- Raster anzunehmen.

Bestand eine sichtbare Abweichung von mehr als 0.2 mm von diesem angenommenen Raster, so wurden die Positionen aller Einzelelektroden einzeln notiert und ausgewertet. Die Auflösung der Mehrfachelektrode von 1 mm wurde teilweise durch eine zweite Messung nach Neupositionierung in 0.5 mm Entfernung künstlich auf 0.5 mm verbessert.

5.1.2.2. Begrenzungen des Meßbereichs

Die maximalen Reizströme wurden durch den Einfluß von Muskelpotentialen begrenzt. Bei Reizung am runden Fenster mit einer Dämpfung von ca. -20 dB wurden bei den meisten Katzen die ersten Potentiale der Gesichts- und Nackenmuskulatur auf dem Oszillographen sichtbar. Erstes sichtbares Anzeichen war ein Zucken der Barthaare. Gleichzeitig konnten auch nicht beliebig kleine Amplituden der MLRs ausgewertet werden, da auch mit der Average-Technik nicht das gesamte Rauschen zu eliminieren war.

5.2. Die intracochleäre Stimulation

Bietet man dem menschlichen Ohr einen Klang aus zwei eng beieinanderliegenden, gleichlauten, reinen Töne an, so ist der Mensch nicht in der Lage, diese zu differenzieren. Man nimmt lediglich einen Ton wahr, diesen etwas lauter als einen der beiden Einzeltöne. Erst eine Erhöhung des Frequenzunterschiedes beider Töne auf ca. 20% der Mittenfrequenz (entspricht ungefähr einer Terz) läßt für den Menschen eine Unterscheidung beider Töne zu. Die Frequenzbreite, in der für uns keine Differenzierung beider gleichzeitig dargebotener Töne möglich ist, wird als Frequenzgruppe bezeichnet (Zwicker und Feldtkeller, 1967). Daraus folgt, daß sich im menschlichen Sprachbereich (0.25-2.5 kHz) 15 Frequenzgruppen ansiedeln lassen. Eine kanalvocoder-synthetisierte Sprache, also Sprache, die mit Bandpässen in Frequenzkanäle zerlegt ist, läßt sich bereits mit 10 und 1 (ein zusätzlicher Grundfrequenzkanal für Stimmartanalyse) Kanälen gut verstehen (Flanagan, 1972; Hartmann et al., 1984).

Anders als mit reinen Tönen, die nur einen Frequenzanteil besitzen, verhält es sich mit komplexen Tönen. Den Klang einer auf dem Klavier gleichzeitig angeschlagenen kleinen Sekunde können wir leicht von einer Prim unterscheiden. Dafür scheinen allerdings erlernte, komplexe neuronale Verschaltungen verantwortlich zu sein, die den jeweiligen

Grundton anhand der regelmäßig vorkommenden Obertöne festmachen (Terhhardtsche Lernmatrix, 1974; siehe auch Roederer, 1977). Ein normal hörender Mensch nimmt beispielsweise bei einem dargebotenen reinen Zweiton aus 1 kHz und 1.2 kHz einen 200 Hz Grundton wahr (die Frequenzen entsprechen der 5. bzw. 6. Harmonischen von 200 Hz).

Der Sprachbereich ist auf der Basilarmembran des Menschen bei rund 12 bis 29 mm Entfernung vom runden Fenster lokalisiert (Otte et al., 1978), 15 Elektrodensätze für die 15 vorhandenen Frequenzgruppen des Sprachbereiches müßten also jeweils in etwa 1.2 mm Abstand in der Cochlea plaziert werden. Bei der elektrischen Stimulation werden allerdings die betroffenen Nervenfasern deterministisch synchron, nicht physiologisch probabilistisch erregt.

Patienten verbinden mit unterschiedlichen Cochleareizorten tatsächlich verschiedene Tonhöhenempfindungen („place pitch“; z.B. House und Urban, 1973). Allerdings können auch verschiedene Reizfrequenzen am gleichen cochleären Reizort unterschiedliche Tonhöhenempfindungen auslösen („periodicity pitch“; Eddington et. al. 1978). In den hier beschriebenen Versuchen wurde der place pitch durch Reizung mit verschiedenen Ringkombinationen des Implantats ausgenutzt und den periodicity pitch durch Reizung mit den breitbandigen Klicks ausgeschlossen.

Bei der Betrachtung der intracochleären Reizung mit der implantierten Nucleus 22-Humanelektrode müssen auch die anatomischen Begebenheiten des Katzeninnenohrs beachtet werden. Die Scala tympani wird hier nach apikal hin enger. Die elektrolytreiche Perilymphe ist ein guter elektrischer Leiter. Je mehr Perilymphe nun zwischen den Reizelektroden und den Fasern des Hörnervs vorhanden ist, desto mehr ‘Kurzschlüsse’ wird es bei der Reizung geben, und desto schwächer und unschärfer wird die Reizung der Hörnervfasern sein. In dieser Arbeit wurde in erster Linie mit zwei Ringkombinationen gereizt. Die Kombination 1/2 kommt bei der Implantation weiter apikal in der Scala tympani zu liegen als 7/8. Daraus folgt, daß die Kombination 7/8 gegenüber 1/2 ‘benachteiligt’ ist: Durch das Mehr an Perilymphe müßte der Reizstrom bei 7/8 stärker sein, um die gleiche elektrische Feldstärke an den Hörnervfasern zu erreichen wie bei 1/2.

Kral et al. (1998) haben dieses Phänomen an Innenohrpräparaten von Katzen untersucht, indem sie neben dem Reizelektrodensatz eine Sonde für die Messung der elektrischen Feldstärke in die Scala tympani setzten und

mit Konstantstrom reizten. Da die Lage von Sonde und Implantat nicht beobachtet werden konnte, wurden 200 Messungen jeweils für jeden Abstand vom runden Fenster gemittelt. Bei gleichem Reizstrom ist die mit der Sonde gemessene elektrische Feldstärke bei Reizung in größerer Entfernung vom runden Fenster (Abb. 5.1 unteres Bild) deutlich höher als näher am runden Fenster (Abb. 5.1, oberes Bild). Zusätzlich ist in Abb. 5.1 bei beiden Cochleareizorten apikal ein stärkeres elektrisches Feld als basal zu erkennen, was in der nahen Lage der indifferenten Elektrode am runden Fenster begründet war.

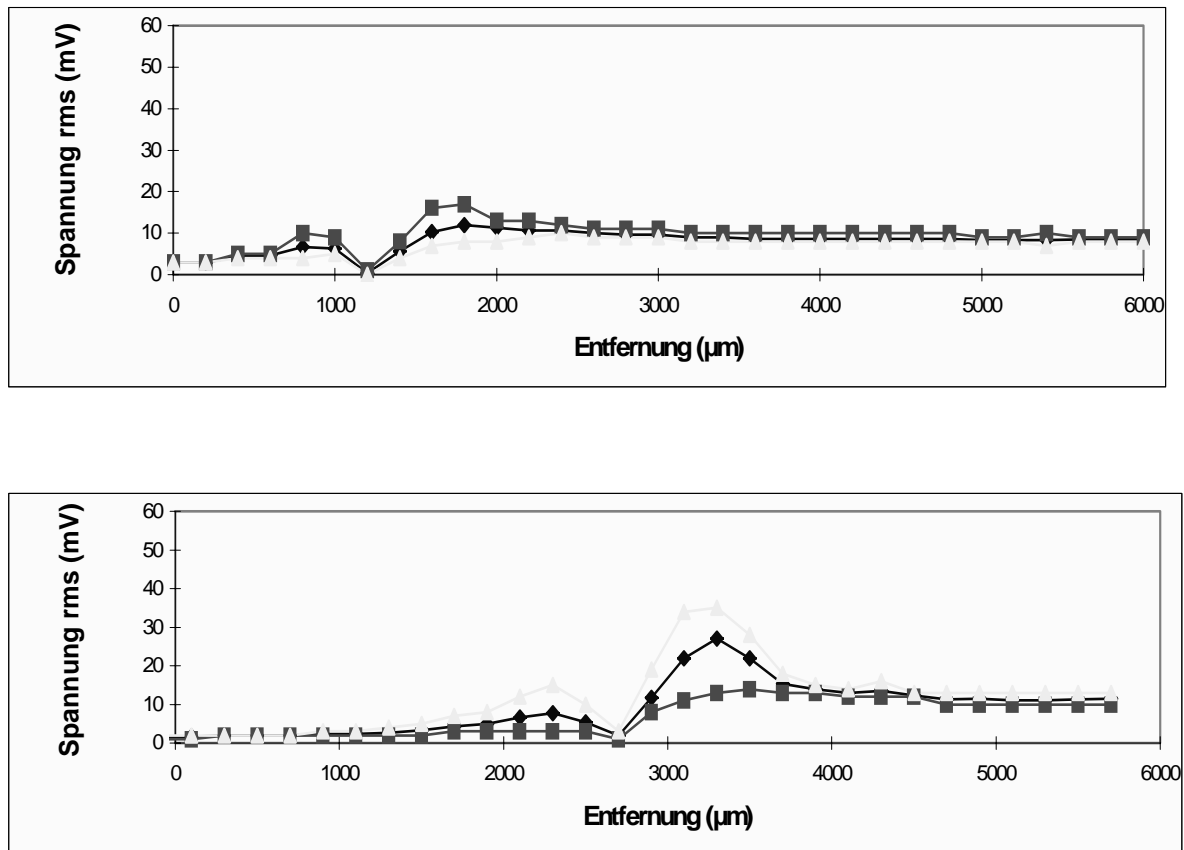


Abb. 5.1: Die beiden Diagramme zeigen auf der Abszisse die Entfernung nach apikal vom runden Fenster, auf der Ordinate die Potentialdifferenz (gemittelt; die oberen und unteren Maximalwerte sind zusätzlich dargestellt). Es wurde jeweils bei konstanter Stromstärke mit einer Ringkombination des Nucleus 22-Implantats in der Scala tympani des Katzeninnenohrimplantats 'gereizt' und mit Hilfe einer Sonde die elektrische Feldstärke gegen eine indifferente Muskelelektrode gemessen. Genau zwischen den Reizelektroden ist wegen des Gleichgewichtes von positiven und negativen Ladungen kein elektrisches Feld nachweisbar. Bei größerer Entfernung vom runden Fenster (unteres Bild) ist das Potential im Mittel deutlich größer (nach Kral et al., 1998).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in Bezug auf corticale Oberflächenpotentiale unterstützen die oben vorgestellte Theorie, daß eine weiter apikal gelegene intracochleäre Reizung 'Vorteile' gegenüber einer weiter basal gelegenen besitzt: Abb. 4.4 zeigt, daß bei Cochleareizort 1/2 die ersten meßbaren Latenzen schneller auftreten als bei 7/8, Abb. 4.12 und 4.13 zeigen konstant deutlich niedrigere Schwellen bei 1/2.

Vollkommen anders als Latenz und Schwellen verhalten sich die Maximalamplituden (Abb. 4.8 a-d). Reizkombination 7/8 besitzt meist gleichhohe oder sogar höhere Maximalamplituden als 1/2

5.3. Tonotopie des auditorischen Katzencortex

Die tonotope Gliederung des primär auditorischen Cortex (AI) normal hörender Katzen ist Bestandteil mehrerer Arbeiten (z.B. Evans et al., 1965; Merzenich et al., 1975; Goldstein und Abeles, 1975; Harrison et al. 1993; Rajan et al., 1993). Abb. 5.2 zeigt die Isofrequenzkonturen des AI einer normalhörenden Katze bei akustischer Stimulation nach Harrison. Hohe Frequenzen projizieren sich nach frontal, tiefe nach caudal. Die Isofrequenzlinien weisen einen annähernd latero-medialen Verlauf auf. In Abb. 5.3 sind die charakteristischen Frequenzen (CFs) des AI normal hörender Katzen in Abhängigkeit von der caudo-rostralen Position aufgetragen (nach Merzenich et al., 1975 und Harrison et al., 1993). Man erkennt, daß der Anstieg der CFs nach rostral bei allen Katzen ungefähr 1 Oktave/mm beträgt. Die beiden in dieser Arbeit beobachteten Reizorte in der Cochlea entsprechen rund 8 und 20 kHz (siehe Abb. 3.1), demnach müßten die beiden Cortexareale mit maximaler Empfindlichkeit bei der verwendeten Reizkombination (Ringe 1/2 bzw. 7/8 des Cochleaimplantats) ca. 1 - 3 mm auseinander liegen. In dieser Arbeit wurden bei den Schwellen und Dynamikbereichen Entfernungen der Areale maximaler Empfindlichkeit von 0.5 bis 2 mm beobachtet (siehe 4.3, 4.4). Die weißen Katzen zeigen somit ein mit den normal hörenden Katzen vergleichbares Ergebnis. Lediglich Katze 9451 zeigte mit einer Entfernung von bis zu 0.5 mm zwischen den maximal empfindlichen Orten teilweise eine etwas kleinere Entfernung als die drei oben angeführten normal hörenden Katzen. Zu beachten ist jedoch, daß zum einen zwischen den normal hörenden Katzen erhebliche Unterschiede im Anstieg der CFs bestehen (Abb. 5.2), und daß zum anderen auch bei ein und derselben normal hörenden Katze die Anstiege abhängig von der medio-lateralen Höhe deutlich differieren (Abb. 5.1).

Abb. 5.4 zeigt die drei Katzen der Abb. 5.3, jedoch ist hier die Abhängigkeit der CFs von der caudo-rostralen Position und zusätzlich dem Intersulcusabstand (posteriorer und anteriorer ektosylvischer Sulcus) dargestellt. Die CF-Verläufe liegen so deutlich näher beieinander. Der caudo-rostrale Anstieg der CFs ist also auch vom Intersulcusabstand abhängig.

Isofrequenzkonturen nach Harrison et al., 1993

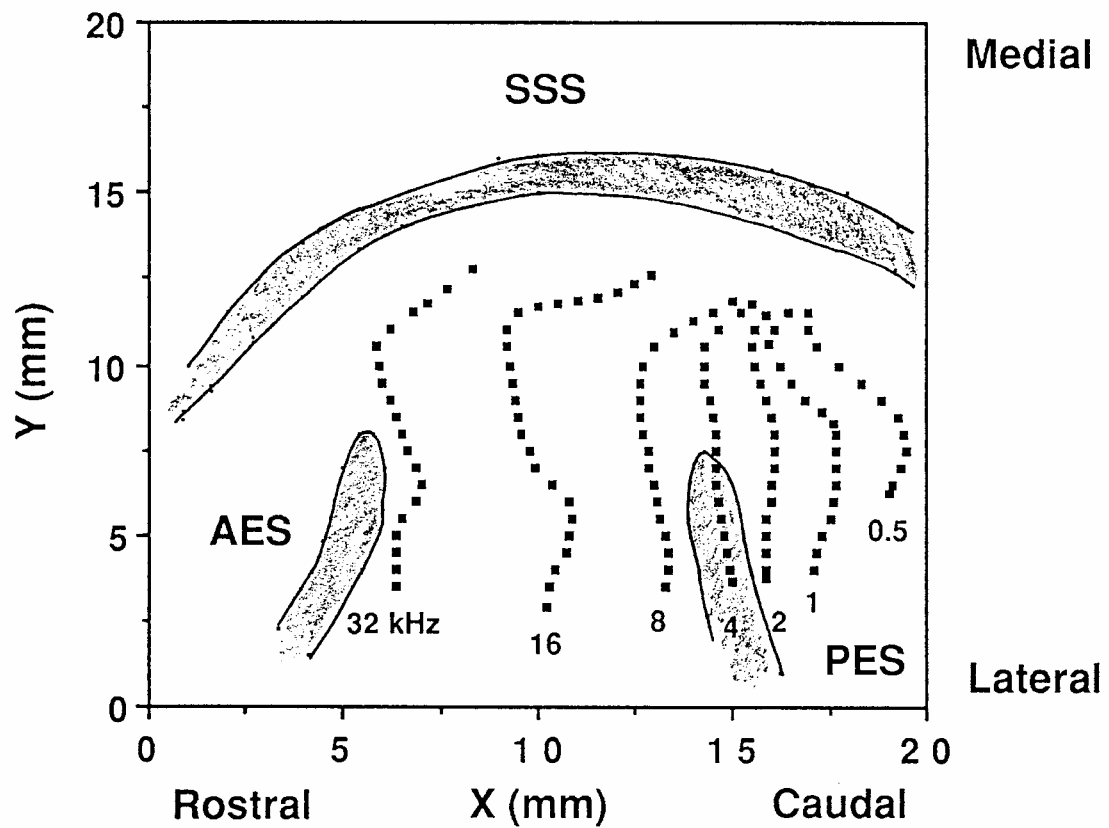


Abb. 5.2: Isofrequenzkonturen einer normalhörenden Katze nach Harrison et al. (1993). Es sind der anteriore (AES), der posteriore (PES) ektosylvische Sulcus und der Sulcus sylvius superior (SSS) eingezeichnet. Von caudal nach rostral steigt die charakteristische Frequenz (CF) der eingezeichneten Konturen von 0.5 bis 32 kHz an. In medio-lateraler Richtung gibt es nur geringe Unterschiede in der CF.

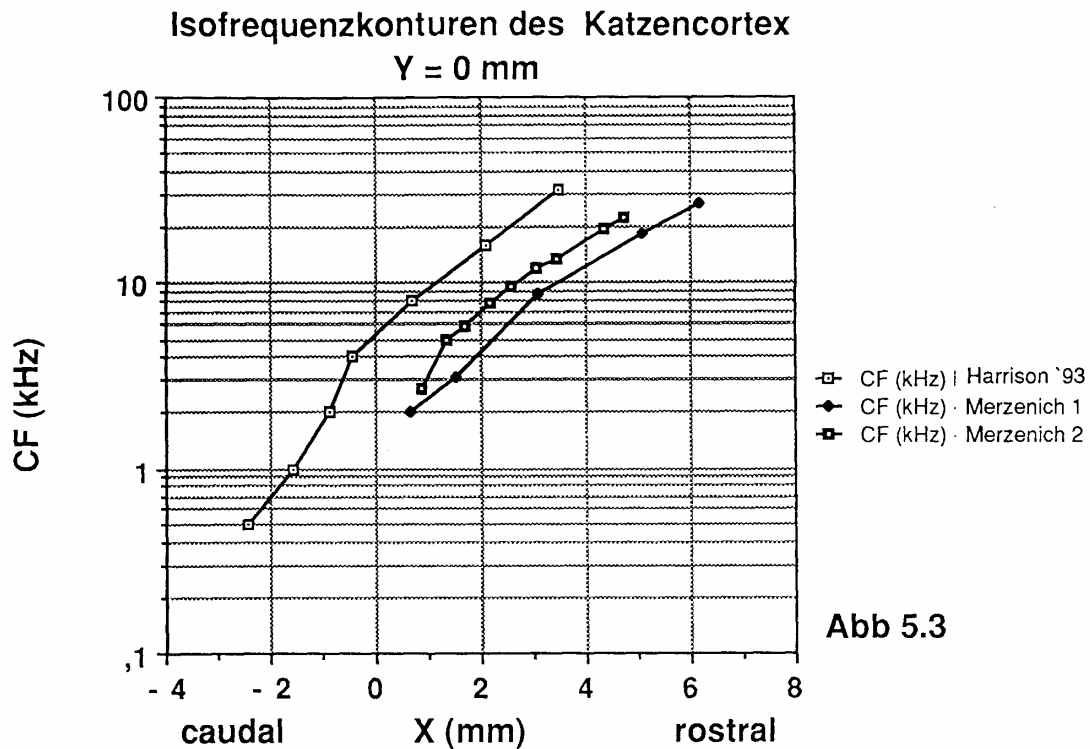


Abb 5.3

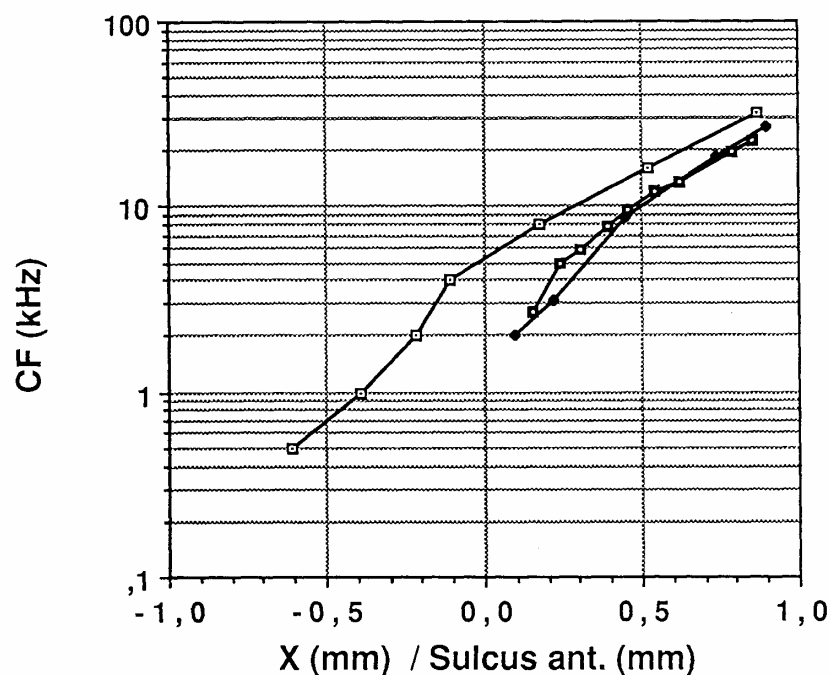


Abb. 5.4

Abb. 5.3 (oben) und 5.4 (unten): Isofrequenzkonturen normal hörender Katzen anderer Autoren auf dem primären auditorischen Cortex. Abb. 5.3 zeigt auf der Ordinate die caudo-rostrale Position, die charakteristische Frequenz steigt mit ca. 1 Oktave/mm an. Abb. 5.4 zeigt auf der Ordinate die relative Cortexposition in Bezug auf den Intersulcusabstand an (siehe Text). Die Konturen liegen so deutlich näher beieinander.

5.4. Die corticalen Antworten und ihre Latenzen

Räumliche und zeitliche Summation von exzitatorischen postsynaptischen Potentialen (EPSPs) und in geringerem Maße auch von inhibitorischen postsynaptischen Potentialen (IPSPs) weitgehend synchronisierter corticaler Neuronenverbände bestimmt die Form und die Größe corticaler Oberflächenpotentiale. Es bilden sich durch die EPSPs und IPSPs an den einzelnen Neuronen winzige elektrische Dipole, deren Summe sich an der Cortexoberfläche als meßbare Potentialschwankung zeigt (z.B. Scherg und Cramon, 1985, Kandel und Schwarz, 1995, Klinke und Silbernagl, 1996). Wichtig scheinen insbesondere die Potentiale der großen exzitatorischen Pyramidenzellen der corticalen Nervenzellschichten III und V zu sein, deren efferente Axone hauptsächlich innen in den corticalen Hörsäulen verlaufen (Winer, 1984a und 1984b, Aitkin, 1990, Webster et al., 1992). Für die Entstehung der MLRs werden neben dem auditorischen Cortex auch das Corpus geniculatum mediale, der inferior colliculus und die formatio reticularis mesencephali verantwortlich gemacht (Kaga et al., 1980; Wood und Wolpaw, 1982; Hinman und Buchwald, 1983; Caird und Klinke, 1987; Comperatore et al., 1989; Barth und Di, 1991; McGee et al., 1992). Knight und Brailowski (1989) konnten im Gegensatz zu Maximum VI der Hirnstammpotentiale (bei 8.4 ms nach Reiz) mit Hilfe des hauptsächlich inhibitorisch wirkenden, intracortical applizierten Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA) das P1-Maximum und das N2-Minimum reversibel in der Amplitude und Latenz verändern und somit einen Ursprung im primären auditorischen Cortex nachweisen.

Die bei den weißen Katzen gefundenen Latenzen der Maxima und Minima der MLRs (ca. 8-30 ms) lassen sich auch bei Einzelfaserableitungen von Neuronen auf dem AI normal hörender Katzen messen, beispielsweise geben Schreiner und Raggio 9-25 ms an (Schreiner und Raggio, 1995). Hartmann et al. (1997a) weisen darauf hin, daß einzelne corticale Aktionspotentiale eine geringere Latenzzeit (bis 7 ms) aufweisen als die ihnen nachfolgenden Feldpotentiale, daß das anfängliche Aktionspotential also eine Aktivität in folgenden neuronalen Schaltkreisen zur Folge hat, welche im Feldpotential angezeigt wird.

Elektrisch evozierte MLRs bei normal hörenden Katzen gleichen in ihrem durch drei Extrema charakterisierten Verlauf sowohl bei hoher wie auch bei niedriger Stimulationsfrequenz den akustisch evozierten MLRs der Katzen (Popelar et al., 1995). Auch beim menschlichen EEG werden nach

akustischer Stimulation diese drei Extrema in ähnlichen Latenzzeiten beobachtet (z.B. Scherg, 1982). Kileny und Kemink (1987) fanden nach elektrischer Promontoriustimulation beim Menschen MLRs, die ebenfalls den akustisch evozierten MLRs sehr ähnlich waren. Bei weißen Katzen lassen sich also nach Elektrostimulation ebenso wie bei normalhörenden Katzen und beim Menschen nach akustischer oder elektrischer Stimulation die zwei Minima (N1 und N2) erkennen, die ein Maximum (P1) einrahmen (siehe z.B. Abb. 4.3, 4.5 und 4.6).

Als Modell für den Verlauf der MLRs erstellt das hierfür entwickelte Computerprogramm Gauss V1.01 drei Gaussfunktionen, welche für N1, P1 und N2 stehen, und addiert diese zu einer Additionsfunktion. Die einzelnen Funktionen für N1, P1 und N2 modellieren aufsummierte EPSP-Verläufe (siehe z.B. bei Ribaupierre et al., 1972). Die verwendete Grundfunktion lautet

$$F(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} * e^{-\frac{k(x-a)^2}{2}},$$

wobei k und a die Parameter der Gaussfunktion sind. Eine Berechnung akustisch evozierter MLRs beim Menschen, basierend auf zeitlich veränderlichen Dipol-Vektorfeldern, wurde von Scherg und Cramon (1980) bereits aufgezeigt.

Abb. 5.5 zeigt drei Grundkurven, die das Quellpotential für N1, P1 und N2 darstellen. Die erste Grundfunktion (N1) hat ihr Minimum konstant bei 10 ms und wird nach unten hin kontinuierlich bis zu einem Grenzwert von 150 μV größer, entsprechend dem N1-Minimum der Oberflächenpotentiale. Die zweite Grundfunktion (P1) besitzt ein Maximum, welche nach rechts wandert, und die kontinuierlich kleiner wird, ebenso wie das P1-Maximum der Potentialverläufe. Die letzte Grundfunktion (N2) besitzt eine relativ breite Basis und wandert mit abnehmender Amplitude ebenfalls nach rechts. Die resultierende Additionsfunktion gleicht im Aussehen und im Verlauf von oben nach unten den caudo-rostralen Verläufen der corticalen Oberflächenpotentialverläufe aller untersuchten weißen Katzen (Abb. 4.3).

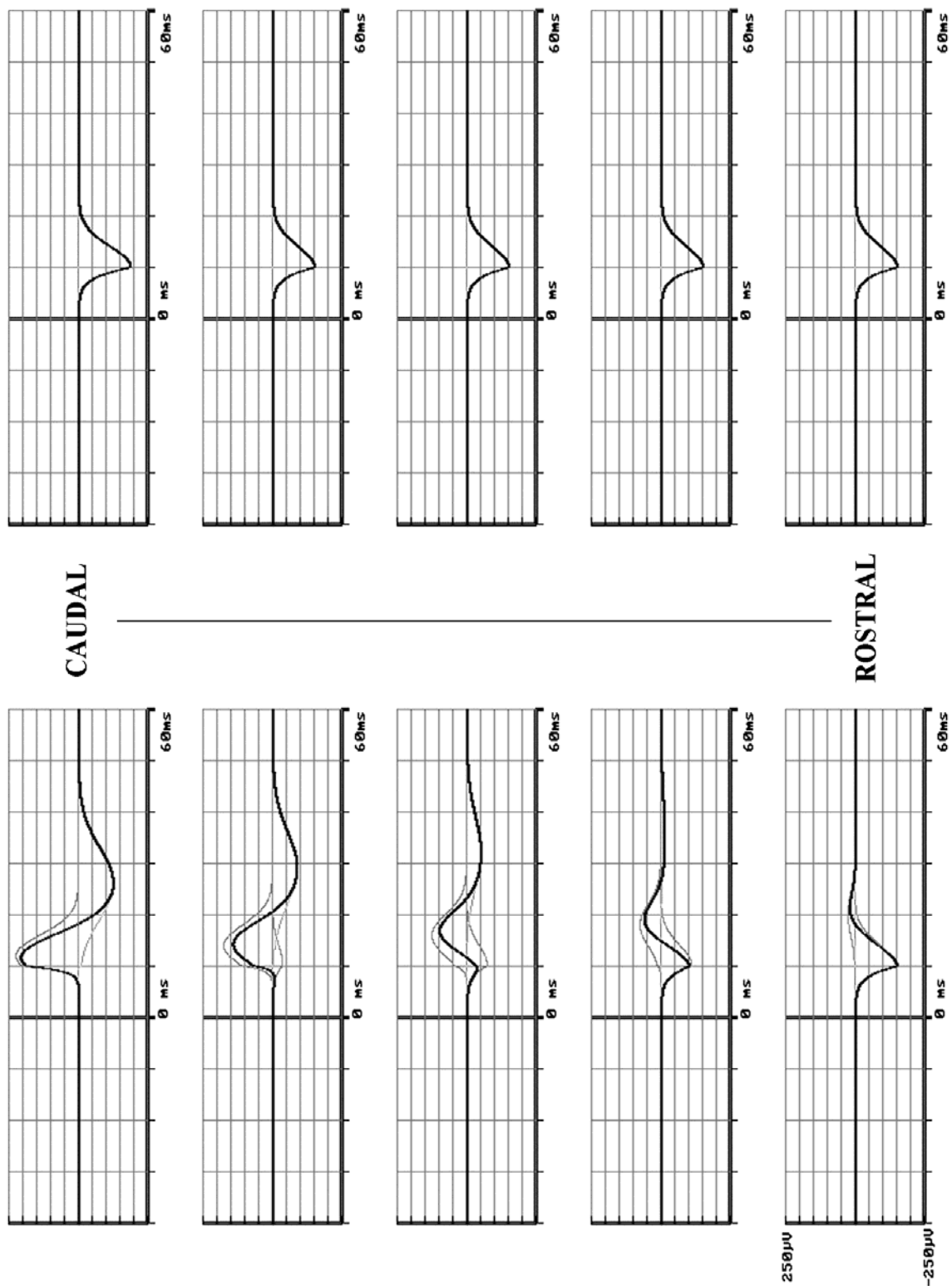


Abb. 5.5: Die grau dargestellten Grundkurven wurden zu der schwarz dargestellten Funktion addiert. Der Verlauf der einzelnen Graphiken von oben nach unten bzw. von links nach rechts gleicht den corticalen Potentialverläufen von caudal nach rostral über AI.

5.5. Die Intensitätsfunktionen

5.5.1. Grenzen der erweiterten Sättigungsfunktion

Die Intensitätsfunktionen wurden an die beschriebene erweiterte Sättigungsfunktion angepaßt. Es stellt sich die Frage, inwieweit diese Anpassung bei großer Reizschrittweite und somit wenigen gemessenen Dämpfungswerten gültig ist. Dies wurde getestet, indem bereits angepaßte Funktionen mit guter Auflösung (2 dB) und zahlreichen Dämpfungswerten (6-8) künstlich reduziert wurden. Diese in der Meßpunktanzahl (jetzt 4-5) reduzierten Funktionen wurden mit FIT V1.01 (siehe 3.5) wiederholt angepaßt und die Ergebnisse verglichen. Der Unterschied (Dynamikbereich, Maxima) zwischen der originalen, ausführlich gemessenen und der reduzierten Funktion lag nach dem Anpassen beider meist unter 5%. Daraus resultiert eine Gültigkeit des Anpassungsvorganges auch bei wenigen Meßpunkten.

Es mag andere, ähnlich konfigurierte Sättigungsfunktionen geben, mit denen sich beim Anpassen der Intensitätsfunktionen gute Resultate erzielen lassen. Das verwendete Modell zeigte bei allen gemessenen Katzen ohne Unterschied Standardabweichungen von durchschnittlich $<11 \mu V^2$, bei den meisten Positionen sogar $<1 \mu V^2$. Bedenkt man die vielen Störeffekte, wie das individuelle, manuelle Ausmessen der Amplituden, die Rausch- und Brummanteile und die Narkoseeffekte, so bestätigen die minimalen Standardabweichungen der Anpassungsfunktion die Güte des Modells.

Der Dynamikbereich wurde als Differenz zwischen den 10- und 90%-Werten definiert (siehe 4.3). Je flacher eine Intensitätsfunktion ansteigt, desto größer wird der so definierte Dynamikbereich. Die Definition des Dynamikbereiches für eine angepaßte Intensitätsfunktion verliert ihre Gültigkeit, sobald die Intensitätsfunktion zu flach ansteigt (siehe auch Abb. 4.7 c): Ist bei flachen Intensitätsfunktionen der Meßfehler größer als die Intensität einer der beiden Grundfunktionen, kann die Position der eingesetzten zweiten Grundfunktion nicht bestimmt werden. Bestimmte Meßfehler können eine zweite Grundfunktion vortäuschen. Das bedeutet, daß dann auch der Dynamikbereich nicht eindeutig festgelegt werden kann. Aus diesem Grund wurde die Dynamik nur bei hohen und steil ansteigenden Intensitätsfunktionen ausgewertet.

Mit den Maximalamplituden verhält es sich anders. Durch die Anpassung an die erweiterte Sättigungsfunktion wird eine Mittelung der Meßwerte

vorgenommen, die Variation eines einzelnen Meßwert besitzt eine geringere Bedeutung, und auch in rostralen Bereichen ist die Auswertung der Amplituden sinnvoll. Insgesamt wird durch die Anpassung an die Funktion eine deutlich zuverlässigere Auswertung der Amplituden aufgrund der Mittelung der Meßwerte möglich.

5.5.2. Verlaufscharakteristik

Bei den Intensitätsfunktionen ließen sich wie erwähnt drei charakteristische Verläufe unterscheiden (siehe auch Abb. 4.7). Interessant ist, daß gerade bei den vom Schwellenverhalten her empfindlichen Cortexarealen die Intensitätsfunktionen bei sehr hohen Reizintensitäten einen deutlichen Abfall der Amplituden zeigen (z.B. Abb. 4.8 b). Aus diesen Ergebnissen läßt sich ableiten, daß das Messen der Maximalamplituden bei nur einem Dämpfungswert keine zuverlässige Auskunft über die Empfindlichkeit eines Cortexareals geben kann. Bei der weißen Katze 9451 mit Cochleareizort $1/2$ in Höhe von $X = -0.5$ mm und $Y = 0$ mm (Abb. 4.8 b) würde beispielsweise die Amplitude bei -20 dB Dämpfung kleiner sein als 0.5 mm weiter rostral (rund 60 μ V), bei -35 dB Dämpfung wäre sie aber deutlich größer (rund 40 μ V) als die 0.5 mm weiter rostral gelegene Cortexposition.

Diese starken Schwankungen im Verhalten der Intensitätsfunktionen auf diesen kleinen Räumen zeigen, daß eine möglichst hohe räumliche Auflösung beim Messen der Intensitätsfunktionen auf dem Cortex zu fordern ist. So sind z.B. die weißen Katzen 9222 und besonders 9440 (Abb. 4.8 c und d) wegen der gröberen Auflösung in den empfindlichen Bereichen kaum mit der Katze 9451 vergleichbar. Die bei letzterer vorhandene Parallelität zwischen den empfindlichsten Schwellen und den damit gekoppelten stärksten Rückgängen der Intensitätsfunktionen läßt sich bei den beiden anderen nicht mit vollständiger Sicherheit beweisen.

5.5.3. Vergleich mit Intensitätsfunktionen anderen Katzen

Popelar et al. (1995) stellen bei normal hörenden Katzen die Regel auf, daß Intensitätsfunktionen bei höherfrequenter akustischer Stimulation an den Cortexarealen, die höhere Frequenzen repräsentieren, steiler ansteigen als bei niederfrequenteren Arealen et vice versa. Die Intensitätsfunktionen der weißen Katzen bei elektrischer intracochleärer Reizung zeigen gleiches Verhalten (siehe 4.3). Zum anderen differenzieren Popelar et al. (1995) bei den Intensitätsfunktionen einen flachen Anstieg bei niedrigen Reizströmen

und einen steileren bei höheren Reizströmen. Auch hier zeigt sich eine deutliche Parallelität bei den Intensitätsfunktionen zwischen den gehörlosen weißen und normal hörenden Katzen (Abb. 4.8).

5.6. Diskussion der gemessenen Schwellen

5.6.1. Fehlerquellen bei der Schwellenberechnung

Das Ausmessen der MLRs erfolgte wie beschrieben meist manuell. Es wird angenommen, daß der resultierende Fehler inklusive der interindividuellen Unterschiede durch verschiedene am Ausmessen beteiligte Personen im Schnitt gering ist. Mit dem Programm Show-Average (siehe 3.5) verringert sich wegen der deutlich besseren Auflösung der Fehler im Vergleich zur beschriebenen manuellen Auswertung.

Die Wahl des absoluten Schwellenkriteriums besitzt einen großen Einfluß bei der Schwellenbestimmung. Eine kleinere Änderung des Schwellenkriteriums hat bei den empfindlichen Arealen mit hohen, steilen Amplituden (200-500 μV) minimalen Einfluß auf die Schwelle (im Schnitt 1-2% pro 10 μV Änderung), während unempfindlichere Areale bei leichter Verschärfung des Kriteriums mit ihrer Maximalamplitude teilweise nicht einmal mehr das Kriterium erfüllen würden. Betrachtet man die Abb. 4.8 a, so würde eine Erhöhung des Kriteriums von 50 μV auf 100 μV bei den rostralen Arealen mit steilen, hohen Amplituden fast keine Änderung der Schwellen bewirken, in den mittleren Arealen würden sich die Schwellen schon deutlicher verschieben, die rostralen Areale von 4.5 mm an würden dann das Kriterium gar nicht mehr erfüllen.

Wählt man ein strenges Kriterium (z.B. 10 μV), so erfaßt man zwar sämtliche rostrale, unempfindlichere Areale, aber gleichzeitig resultiert daraus eine ungenügende Differenzierung zwischen den Arealen. Dies läßt sich mit dem Verlauf der 10%-Werte (Abb. 4.10) erklären: Vor allem bei den rostralen Arealen nähert sich dann der 10%-Wert immer weiter diesem strengen Kriterium an, und die 10%-Werte der Intensitätsfunktionen sind fast identisch über dem ganzen primären auditorischen Cortex.

Bei der Wahl des Kriteriums muß also zwischen der guten Auflösung bei einem hohen Kriterium und der größeren Anzahl miterfaßter Areale bei kleinem Kriterium ein Kompromiß gefunden werden. Als geeigneter Kompromiß bietet sich ein Kriterium von einer Größe an, die ungefähr 10% der größten bei der jeweiligen Katze gemessenen Amplitude

entspricht. Betrachtet man Abb. 4.8 a und 4.8 b, so liegt die größte Amplitude bei ca. 250 μ V, das verwendete 25 μ V-Kriterium erfaßt den größten Teil der unempfindlichen Areale und bietet gleichzeitig eine gute Differenzierung zwischen den Arealen.

5.6.2. Vergleich mit der corticalen Tonotopie bei gesunden Katzen

Bei normal hörenden Katzen gibt es keine signifikanten Schwellenunterschiede zwischen den Cortexarealen in AI, welche die hohen bzw. tiefen Frequenzen repräsentieren (Popelar et al., 1995). Diese ließen sich bei den weißen Katzen auch nicht feststellen. Abb. 4.3 (Katze 9451 und 9440) und vor allem Abb. 4.12 (Katze 9222) lassen frontal von AI ein zweites Feld mit erhöhter Empfindlichkeit in bezug auf Schwellen und Intensitätsfunktionen erkennen. Dieses Feld ist bei Katze 9222 deutlich tonotop gegliedert, die Tonotopie ist im Vergleich zu AI in caudo-rostraler Richtung gespiegelt. Bei gehörlosen weißen Katzen ist also neben AI ein tonotop gegliedertes Feld weiter rostral erkennbar, welches wahrscheinlich dem AAF normal hörender Katzen (z.B. Ades, 1942, Woolsey, 1960) entspricht.

Raggio (1992) hat Schwellenverläufe über AI bei gesunden, normal hörenden Katzen nach akustischer und elektrischer (Cochleaimplantat) Stimulation gemessen. Bei apikaler cochleärer Reizung mittels Cochleaimplantat war im caudalen Bereich des AI eine höhere Schwellenempfindlichkeit erkennbar als bei basaler (et vice versa). Bei diesen normal hörenden Katzen bildeten sich bei den Schwellenverläufen über AI bizarre Landschaften, die Schwellenverläufe waren keinesfalls gleichmäßig steigend oder fallend über AI verteilt. Diese Landschaften fanden sich auch bei den in dieser Arbeit untersuchten weißen Katzen (z.B. Abb. 4.13). Ebenfalls ließen die gehörlosen Katzen auch eine Abhängigkeit im Aussehen dieser Schwellenverläufe vom cochleären Reizort erkennen: Bei apikaler cochleärer Reizung waren die empfindlichsten Schwellen weiter caudal als bei basaler Reizung (Abb. 4.12, 4.13).

In einem 4 mm langen Areal auf AI konnte Raggio (1992) Schwellenunterschiede abhängig vom cochleären Reizort bis zu 30 dB messen. Bei den weißen Katzen konnten in einem 4 mm großen maximal empfindlichen Bereich des AI Schwellenunterschiede von nur 5-15 dB gemessen werden. Prinzipiell zeigt also der AI der gehörlosen Katzen sehr ähnliche Landschaften bei der Schwellenmessung wie der AI normalhörender Katzen, jedoch scheint die Trennschärfe zwischen den

cochleären Reizorten nicht in dem selben Maße wie bei normal hörenden Katzen vorhanden zu sein. Eine Verbindung zu der histologisch nachweisbaren Zelldegeneration in der Hörbahn der weißen Katzen liegt nahe (z.B. Mair, 1973, Schwarz und Higa, 1982, Rebillard et al., 1981, Elverland, 1984, Heid et al., 1997).

Abb. 4.14 hatte bei den Katzen die Bildung eines Minimums bei der Schwellendifferenz ($7/8 - 1/2$) in caudo-rostraler Richtung nahe des Referenzpunktes gezeigt. Versucht man dies zu erklären, könnte man sich zwei idealisierte Schwellenverläufe der beiden Cochleareizorte auf der Cortexoberfläche einer normalhörenden Katze vorstellen und die Differenz bilden. So läßt sich ebenfalls die Bildung eines Minimums im Bereich des definierten Referenzpunktes deutlich erkennen. Diese Schwellenverläufe sind in Abb. 5.6 den Tuning-Kurven des Hörnervs nachempfunden und exemplarisch aufgezeigt.

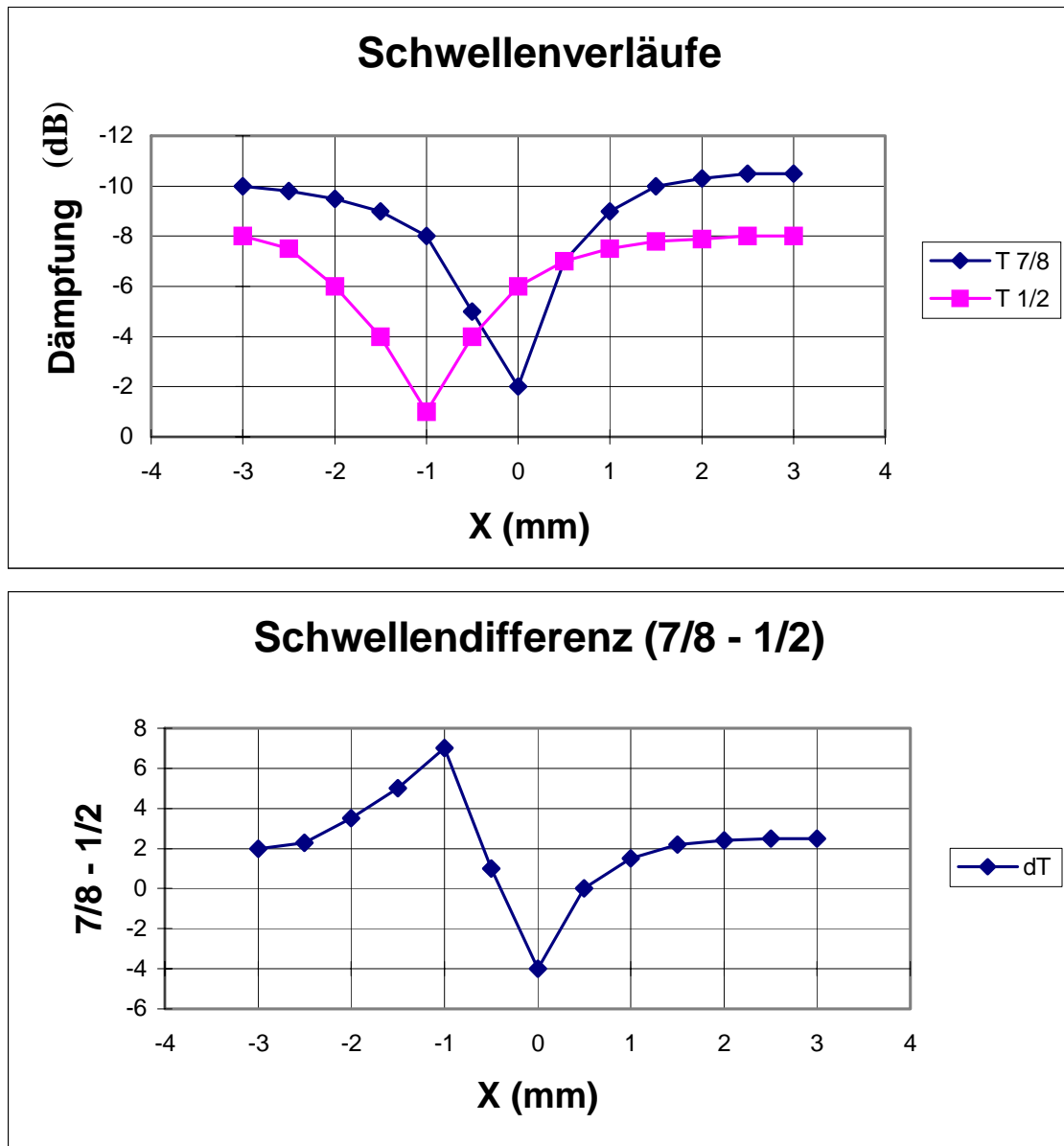


Abb. 5.6: Die Abszisse markiert die caudo-rostrale Cortexposition auf AI, die Ordinate die Reizintensität (oben) bzw. die Intensitätsdifferenz (unten). Für den Verlauf der charakteristischen Frequenzen bei der Katze siehe Abb. 5.I. Im oberen Bild sind zwei idealisierte Schwellenverläufe aufgezeichnet, wobei die eine (T 1/2) etwas schärfer, empfindlicher und tieferfrequenter (entsprechend Cochleareizort 1/2, s.o.) aufgetragen ist als die zweite (T 7/8). Das untere Bild zeigt die Differenz der beiden Kurven. Man erkennt hier eine deutliche Bildung eines Minimums.

Hartmann et al. (1997a) schlagen ein Erklärungsmodell vor für die teilweise zu beobachtende Bildung eines Minimums im Bereich von

6-7 mm rostral des Referenzpunktes, indem sie ein idealisiertes invers gegliedertes, AAF zusammen mit einem idealisierten AI aufsummieren.

Abb. 4.13 c und 4.14 zeigen einerseits, daß die Schwellendifferenz keinesfalls eben verläuft, wie man sie bei einer nicht vorhandenen Differenzierung des AI durch fehlende vorhergehende akustische Stimulation der weißen Katzen erwarten sollte. Andererseits demonstrieren sie, daß zwischen den Katzen eine hohe interindividuelle Variabilität besteht. Auch sind die Schwellendifferenzverläufe nicht gleichmäßig steigend oder fallend über AI, sondern es kommt zur Bildung zahlreicher Maxima und Minima, tendenziell sind Reste einer Tonotopie jedoch unübersehbar.

5.7. Vergleich mit anderen Katzen

Die chronische Reizung einer weißen Katze mit Cochleaimplantat und Sprachprozessor in einem kleinen Pullover wurde im gleichen Labor untersucht (Behrent et al., 1997; siehe auch Klinke et al., 1997). Eine Konditionierung auf akustische Reize ließ sich einfach realisieren, eine Differenzierung zwischen mehreren akustischen Reizen ist der implantierten weißen Katze möglich.

Schreiner und Raggio (1996) vergleichen die Antworten einzelner corticaler Neurone nach elektrischer (biphasische Pulse über ein Cochleaimplantat) und akustischer (Klicks) Stimulation in barbituratnarkotisierten Katzen. Funktionen der Repetitions-Transferrate (repetition rate transfer functions) wurden über die Feuerrate der abgeleiteten Neurone und die Reizfrequenz in einem Intervall von 1 s konstruiert. Hier zeigten sich nur geringfügige Unterschiede zwischen elektrischer und akustischer Stimulation. Allein die maximale Feuerrate der Neuronen war bei elektrischer Stimulation deutlich höher. Bei beiden Reizarten zeigte sich eine gute Korrelation zwischen der Latenz der corticalen Antworten und der Fähigkeit, der zeitlichen Wiederholung der Reize zu folgen. Während im Colliculus inferior Reizfrequenzen von 20-200 Hz noch gefolgt werden können, sind es bei den corticalen Neuronen nur 2-20 Hz. Die Anfangslatenzen beider Stationen differieren nur gering (Colliculus: 5-20 ms; AI: 9-25 ms). Die zeitliche Auflösung corticaler Neurone scheint in erster Linie durch neuronale Verschaltungen bedingt zu sein, weniger durch zeitliche und räumliche periphere Reizmuster. Der Mechanismus, der diese Reduktion der zeitlichen Auflösung bedingt, ist bei akustischer und elektrischer Stimulation gleichermaßen aktiviert. Die höhere zeitliche

Auflösung bei elektrischer Reizung scheint in einer besseren Ansteuerung inhibitorisch-exzitatorischer neuronaler Schaltkreise durch die extrem kohärente Stimulationsart begründet zu sein. Im anterioren corticalen Hörareal (AII) kann Frequenzen bis 300 Hz noch gefolgt werden.

Nach Rebillard et al. (1977 und 1980) lassen sich auf dem primären auditorischen Cortex von weißen Katzen besonders große visuell evozierte Potentiale ableiten. Somatosensorische evozierte Potentiale wurden ebenfalls gefunden, diese aber nicht so deutlich wie die ersteren. Auch normalhörende Katzen, deren Cochlea früh zerstört wurde, lassen im Erwachsenenalter nach Rebillard et al. diese visuell evozierten Potentiale erkennen. Zerstört man bei erwachsenen Katzen die Cochlea, so tritt nach Rebillard dieses Phänomen nicht mehr auf. Demnach scheint nach Rebillard anfangs eine breite corticale Empfindlichkeit auf sensorische Reize zu bestehen, während der Reifung der neuronalen Netze fangen dann die einzelnen Cortexareale an, sich auf die unterschiedlichen sensorischen Systeme zu spezialisieren. Hartmann et al. (1997a) weisen im Gegensatz dazu jedoch darauf hin, daß bei gehörlosen weißen Katzen kleinere visuell evozierte Potentiale nicht nur auf AI, sondern auch an zahlreichen anderen corticalen Positionen nachgewiesen werden können. Eine Bevorzugung des AI, wie von Rebillard gemessen, ließ sich bei den gehörlosen weißen Katzen nicht nachweisen. Die Ergebnisse widersprechen einer besonderen Spezialisierung des AI gehörloser Katzen auf visuelle Reize.

Harrison et al. (1991) beweisen die hohe plastische Änderungsfähigkeit der corticalen neuronalen Netze des primären auditorischen Cortex. Nach cochleär bedingtem hochfrequentem Hörverlust direkt nach Geburt konnte nahe dem zerstörten Bereich bei akustischer Stimulation eine abnormal hohe Frequenzrepräsentation gefunden werden. Auch die Ergebnisse von Kujala et al. (1992), die bei Blinden eine größere Ausdehnung der event-related potentials (ERPs) im Vergleich zu normal Hörenden finden konnten, deuten ebenfalls auf reizinduzierte, plastische Änderungsfähigkeit der Neuronenverbände während der Entwicklung hin.

Einer völligen Freiheit in der Differenzierung der einzelnen Cortexarealen widersprechen die Ergebnisse dieser Arbeit. Auch auf dem naiven Cortex erwachsener weißer Katzen lassen sich nach elektrischer Hörnervstimulation über AI und dem AAF deutliche evozierte Potentiale nachweisen, welche abhängig vom Stimulationsort in der Cochlea sind. Jenseits dieser Felder fällt die Amplitude der Potentiale steil ab. Es zeigt sich eine von Geburt an vorhandene cochleotopie Gliederung der primären Hörrinde, auch ohne vorangegangene akustische oder elektrische

Stimulation des Hörsystems. Der Einfluß chronischer elektrischer Stimulation dieser Katzen und eine mögliche Rolle der Spontanaktivität einzelner Neurone wären noch zu untersuchen.

6. Literatur

- Ades, H.W. (1943). A secondary acoustic area in the cerebral cortex of the cat. *J. Neurophysiol.* 6, 59-63.
- Aitkin, L. (1990). *The auditory cortex*. Chapman und Hall, New York.
- Bamber, R.C. (1929). Genetics in domestic cats. *Bibl. Genetica* 3, 1-86.
- Bamber, R.C. (1933). Correlation between white coat color, blue eyes and deafness in cats. *J. Genetics* 27, 407-413.
- Barth, D.S. and Di, S. (1991). The functional anatomy of middle latency auditory evoked potentials. *Brain Res.* 565, 109-115.
- Behrend, M., Kral, A., Heid, S., Hartmann, R., Klinke, R. (1997). Acoustically evoked behaviour in a connatally deaf white cat, provided with a cochlear implant- A model for connatal deafness in infants. *Eur. J. Physiol., Suppl.* 433, O-29.
- Bertrand, O., Perrin, F. und Pernier, J. (1991). Evidence for a tonotopic organization of the auditory cortex observed with auditory evoked potentials. *Acta Otolaryngol. (Stockh.), Suppl.* 491, 116-123.
- Blamey, P.J. (1995). Factors effecting auditory performance of postlinguistically deaf adults using cochlear implants, ethnology, age, and duration of deafness. *NIH Consensus Development Conference Cochlear Implants In Adults and Children*, pp. 15-20.
- Brackmann, D.E. (1976). The cochlear implant: basic principles. *Laryngoscope* 86, 373-378.
- Busby, P.A., Tong, Y.C. und Clark, G.M. (1992). Psychophysical studies using a multiple electrode cochlear implant in patient who were deafened early in life. *Audiology* 31, 95-111.
- Caird, D.M. und Klinke, R., 1987. The effect of inferior colliculus lesions on auditory evoked potentials. *Electroenceph. clin. Neurophys.* 24, 458-466.
- Comperatore, C., Kraus, N., Stark, C. und McGee, T. (1989). Contributions of subcortical nuclei to the generation of middle latency components of the auditory evoked response. *Abst. ARO Meeting, St. Petersburg, Florida*, p.27.
- Dowell, R.C., Blamey, P.J. und Clark, G.M. (1995). Potential and limitations of cochlear implants in children. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 104 (Suppl. 166), 324-327.
- Eddington, D.K., Dobell, W.H., Brackmann, D.E., Mladejowski, M.G. und Parkin, J.L. (1978). Auditory prostheses research with multiple channel intracochlear stimulation in man. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl.* 53, 5-39.

- Eddington, D.K., Dobell, W.H., Brackmann, D.E., Mladejowski, M.G. und Parkin, J.L. (1978). Auditory prostheses research with multiple channel intracochlear stimulation in man. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl.* 53, 5-39.
- Edgerton, B.J., House, M.D. und Hitselberger, W. (1982). Hearing by cochlear nucleus stimulation in human. *Ann. Rhinol. Laryngol. Suppl.* 91, 117-124.
- Elverland, H.H. (1984). Neuronal plasticity in the central auditory pathways in the hereditary deaf white cat; a morphological study. *Acta Neurol. Scan.* 69, 45-46.
- Evans, E.F., Ross, H.F. und Whitfield, I.C. (1965). The spatial distribution of unit characteristic frequency in the primary auditory cortex of the cat. *J. Physiol. (London)* 179, 238-247.
- Fisch, L. (1959). Deafness as part of an hereditary syndrome. *J. Laryngol. Otol.* 73, 355-382.
- Flanagan, J.L. (1972). Speech analysis, synthesis, and perception. Springer Verlag, New York.
- Flock, A. (1971). Sensory transduction in hair cells. In: *Handbook of sensory physiology*, I. Löwenstein, W.R. (ed.), p. 396-441, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- Gantz, B.J., McCabe, B.F., Tylor, R.S. und Preece, J.P. (1987). Evaluation of four cochlear implant designs. *Ann. Otol. Rhinol.* 96, Suppl. 128, 145-147.
- Goldstein, M.H.Jr. und Abeles, M. (1975). Note on tonotopic organization of primary auditory cortex in cat. *Brain Res.* 100, 188-191.
- Harrison, A.V., Nagasawa, A., Smith, A., Stanton, S. und Mount, R.J. (1991). Reorganization of auditory cortex after neonatal high frequency cochlear hearing loss. *Hear. Res.* 54, 11-19.
- Harrison, R.V., Stanton, S.G., Ibrahim, D., Nagasawa, A. und Mount, R.J. (1993). Neonatal cochlear hearing loss results in developmental abnormalities of the central auditory pathways. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 113, 296-302.
- Hartmann, R. und Klinke, R. (1990). Response characteristics of nerve fibers to patterned electrical stimulation. In: J.M. Miller and F.A. Spelman (Eds.), *Cochlear Implants*, Springer-Verlag, New York, pp. 135-160.
- Hartmann, R., Klinke, R. und Heid, S. (1997a). Functional Organization of the Auditory Cortex in the Congenitally deaf white Cat. *Hear. Res.* 112, 115-133.
- Hartmann, R., Klug, H., Markert, G. und Klinke, R. (1984). Acoustic Stimulation of Single Channel and Multichannel Auditory Prostheses. *Adv. Audiol.*, vol. 1, pp. 108-116.

- Hartmann, R., Shepherd, R.K., Heid, S. und Klinke, R. (1997b). Responses of the primary auditory cortex to electrical stimulation of the auditory nerve in the congenitally deaf white cat. *Hear. Res.* 110, 191-199.
- Heid, S., Hartmann, R. und Klinke, R. (1998). A model for prelingual deafness, the congenitally deaf white cat- population statistics and degenerativ changes. *Hear. Res.* 115, 101-102.
- Heid, S., Jähn-Siebert, T.K., Klinke, R., Hartmann, R. und Lagner, G. (1997). Afferent projection pattern in the auditory brain stem in normal and congenitally deaf white cats. *Hear. Res.* 110, 191-199.
- Hinman, C. L. und Buchwald J. S. (1983). Depth evoked potential and single units correlates of vertex midlatency auditory evoked responses. *Brain res.* 264, 57-67.
- House, W.F., Urban, J., 1973. Long term results of electrode implantation and electronic stimulation of the cochlea in men. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 82, 504-517.
- Imig und Reale (1980). Patterns of cortico-cortical connections related to tonotopic maps in cat auditory cortex. *J. Comp. Neurol.* 192, 293-332.
- Jahn, A.F. und Santos-Sacchi, J. (1988). *Physiology of the ear.* Raven Press, New York.
- Kaga, K., Hink, R.F., Shinoda, Y. und Suzuki, J. (1980). Evidence for a primary cortical origin of a middle latency auditory evoked potential in cats. *Electroenceph. clin. Neurophysiol* 50, 254-266.
- Kammerer, E. (1988). *Kinderpsychiatrische Aspekte der schweren Hörschädigung.* Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.
- Kandel, E.R. und Schwarz, J.H. (1985). *Principles of neural Science.* 2nd Edition, Elsevier, Amsterdam Niederlande.
- Kileny, P.R. und Kemink, J.L. (1987). Electrically evoked middle-latency auditory potentials in cochlear implant candidates. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 113, 1072-1077.
- Klinke, R. und Galley, N. (1974). Efferent innervation of vestibular and auditory receptors. *Physiol. Rev.* 54, 316-357.
- Klinke, R. und Hartmann, R. (1979). Physiologische Grundlagen einer Hörprothese. *Arch. Otorhinolaryngol.* 223, 77-137.
- Klinke, R. und Silbernagl, S. (1996). *Lehrbuch der Physiologie.* Thieme Verlag, Stuttgart.
- Klinke, R., Hartmann, R., Heid, S. und Kral, A., 1997. Wider eine Welt ohne Worte. *Forschung Frankfurt* 2, 16-27.
- Knight, R.T. und Brailowsky, S. (1990). Auditory evoked potentials from the primary auditory cortex of the cat: topographic and pharmacological studies. *Electroenceph. Clin. Neurophys.* 77, 225-232.

- Kral, A., Hartmann, R., Mortazavi, D. und Klinke, R. (1998). Spatial resolution of cochlear implants, The electric field and excitation of auditory afferents. *Hear. Res.* 121, 11-28.
- Kraus, N. und McGee, T. (1992). Electrophysiology of the human auditory system. In, *The mammalian auditory pathway*, Neurophysiology. Springer Verlag, New York.
- Kujala, T., Alho, K., Paavilainen, P., Summala, H. und Näätänen, R. (1992). Neural plasticity in processing of sound location by the early blind, an event related potential study. *Electroenceph. a. clin. Neurophys.* 84, 469-472.
- Lauter, J.L., Horscovitch, P., Formby, G., und Raichle, M.E. (1985). Tonotopic organization in human auditory cortex revealed by positron emission tomography. *Hear. Res.* 20, 199-205.
- Lehnhard, E. und Bertram, B. (Eds.) (1991). *Rehabilitation von Cochlea-Implant-Kindern*. Springer Verlag, Berlin.
- Lenarz, T., Lehnhard, E. und Bertram, B. (1994). 2nd CI Workshop, Hannover. Thieme Verlag Stuttgart.
- Libermann, M. C. (1982). The cochlear frequency map for the cat, Labeling auditory-nerve fibers of known characteristic frequency. *J. Acoust. Soc. Am.* 72, 1441-1449.
- Littman, T., Kraus, N., McGee, T. und Nicol, T. (1992). Binaural stimulation reveals functional differences between midline and temporal components of the middle latency response in guinea pigs. *Electroenceph. clin. Neurophys.* 84, 362-372.
- Mair, I.W.S. (1973). Hereditary deafness in the white cat. *Acta Otolaryng. Suppl.* 314, 1-53.
- McGee, T., Kraus, N., Comperatore, C. und Nicol, T. (1991). Subcortical and cortical components of the MLR generation system. *Brain Res.* 544, 211-220.
- Mendel, MI (1980). Clinical uses of primary cortical responses. *Audiology* 19, 1-15.
- Merzenich, M.M. und Reid, M.D. (1974). Representation of the cochlea within the inferior colliculus of the cat. *Brain Res.* 77, 397-415.
- Merzenich, M.M., Knight, P.L. und Roth, G.L. (1975). Representation of the cochlea within primary auditory cortex in the cat. *J. Neurophysiol.* 38, 231-249.
- Merzenich, M.M., Michelson, R.P., Pettit, C.R., Schindler, R.A. und Reid, M. (1973). Neural encoding and sound sensation evoked by electrical stimulation of the acoustic nerve. *Ann. Otol.* 82, 486-504.
- Miller, J.M. und Spelmann, F.A. (1990). *Cochlear Implants*. Springer Verlag, New York.

- Moore, D.R. (1981). Development of cat peripher auditory system, Input-Output function of cochlear potentials. *Brain Res.* 219, 29-44.
- Näätänen, R., Ilmoniemi, R., und Alho, K. (1994). Magnetenzephalography in studies of human cognitive brain function. *TINS* 17, 389-395.
- Naumann, H.H. und Scherer, H. (1998). Differentialdiagnose in der HNO-Heilkunde. Thieme Verlag, Stuttgart.
- NIH Consensus statement (1995). Cochlear implants in adults and children. *J. Am. Med. Ass.* 274, 1955-1961.
- Otte, J., Schuhknecht, H.F. und Kerr, A.G. (1987). Ganglion cell populations in normal and pathological human cochleae. Implications for cochlea implantation. *Laryngoscope* 99, 1231-1246.
- Pasic, T.R. und Rubel, E.W. (1989). Rapid Changes in Cochlear Nucleus Cell Size Following Blockade of Auditory Nerve Electrical Activity in Gerbils. *J. Comp. Neurol.* 384, 111-120.
- Pasic, T.R., Moore, D.R. und Rubel, E.W. (1994). Effect of Altered Neuronal Activity on Cell Size in the Medial Nucleus of the Trapezoid Body and Ventral Cochlear Nucleus of the gerbil. *J. Comp. Neurol.* 283, 474-480.
- Peters, A. und Jones, E.G. (1991). Association and auditory cortices. Plenum Press, New York.
- Pickles, J.O. (1988). An Introduction of the Physiology of hearing. 2nd Edition, Academic Press, London.
- Poeck, K. und Hacke, W. (1998). Neurologie. Springer Verlag, Berlin.
- Popelar, J., Hartmann, R., Syka, J. und Klinke, R. (1995) Place- and frequency-dependent middle latency responses to acoustical and electrical stimulation of the cochlea in cats. *Hear. Res.*, submitted 1995.
- Popper, A.N. und Fay, R.R. (1992). The mammalian auditory pathway, Neurophysiology. Springer Verlag, New York.
- Raggio, M.W. (1992). Representations of Electrical and Acoustic Cochlear Stimulation in Cat Primary Auditory Cortex. University of California, Dissertation.
- Rajan, R., Irvine D.F.R., Wise, L.Z. und Heil P. (1993). Effect of unilateral partial cochlear lesions in adult cats on representation of lesioned and unlesioned cochleas in primary auditory cortex. *J. comp. Neurol.* 338, 17-49.
- Reale, R.A. und Imig, T.J. (1980). Tonotopic organization in auditory cortex of the cat. *J. Comp. Neurol.* 182: 265-291.
- Reale, R.A., Brugge, J.F. und Chan, J.C.K. (1987). Maps of auditory cortex in cats reared after unilateral cochlear ablation in the neonatal period. *Dev. Brain Res.* 34, 281-290.
- Rebillard, G., Carlier, E., Rebillard, M. und Pujol, R. (1977). Enhancement of visual responses on the primary auditory cortex of the cat after early destruction of cochlear receptors. *Brain Res.* 129, 162-164.

- Rebillard, G., Rebillard M. und Pujol, R. (1980). Factors affecting the recording of visuell-evoked potentials from the deaf white cat primary auditory cortex (AI). *Brain Res.* 188, 252-254.
- Rebillard, M., Rebillard, G. und Pujol, R. (1981). Variability of the hereditary deafness in the white cat. II. Histology. *Hear. Res.* Vol. 5, pp. 189-200.
- Reinoso-Suarez, F. (1961). *Topographischer Hirnatlas der Katze*. Merck, Darmstadt.
- Ribaupierre, F., Goldstein, M. und Yeni-Komshian, G. (1972). Intracellular study of cats primary auditory cortex. *Brain Research*, 48, 185-204.
- Roederer, J.G. (1977). *Physikalische und psycho-akustische Grundlagen der Musik*. Springer Verlag, Berlin.
- Romand, R. (1983). Development in the frequency selectivity of auditory nerv fibers in the kitten. *Neurosci. Letters* 35, 271-276.
- Rose, J.E. und Woolsey, C.N. (1949). The relations of the thalamic connections, cellular structure and evocable electrical activity in the auditory region of the cat. *J. Comp. Neurol.* 91, 441-466.
- Sachs, M.B., Winslow, R.L. und Sokolowski, H.A. (1989). A computational model for rate-level functions from cat auditory-nerve fibers. *Hear. Res.* 41, 61-70.
- Scherg, M. (1982). Simultaneous recording and separation of early and middle latency auditory evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 54, 335.
- Scherg, M. und Cramon, D.v. (1985). Two bilateral sources of the late AEP as identified by a spatio-temporal dipole model. *EEG-Journal* 62, 32-44.
- Scherg, M. und von Cramon, D. (1986). Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *Electroenceph. and clin. Neurophys.* 65, 344-360.
- Schindler, R.A. und Merzenich, M.M. (1985). *Cochlear Implants*. Raven Press, New York.
- Schmidt, R.F. und Thews, G. (1995). *Physiologie des Menschen*, 26. Aufl.. Springer Verlag.
- Schreiner, C.E. und Raggio, M.W. (1996). Neural responses in cat primary auditory cortex to electrical cochlear stimulation. II. Repetition rate coding. *J. of Neurophys.*, Vol. 75, No. 3.
- Schwarz und Higa (1982). Correlated studies of ear and brainstem in deaf white cat, Changes in spiral ganglion and the medial superior olivary nucleus. *Acta Otolaryngol.* 93, 9-18.
- Spoendlin, H. (1979). Anatomisch-pathologische Aspekte der Elektrostimulation des ertaubten Innenohrs. *Arch. Otorhinolaryngol.* 223, 1-75.
- Terhardt, E. (1974). Pitch, consonance and harmony. *J. Acoust. Soc. Am.* 55, 1061.

- Tonndorf, J. (1977). Cochlear prostheses. *Ann. Otol. Rhinol., Laryngol.* [Suppl. 44] 86, 1-20.
- Tye-Murray, N., Gantz, B.J., Kuk, F. und Tyler, R.S. (1988). Word recognition performance of patients using three different cochlear implant designs. In: P. Banfay (Ed.), *Proceed. Third Internat. Cochlear Implants*.
- Tyler, R.S. (1987). Evaluation of different cochlear implants. *Audiol. Practice* IV/2, 7-8.
- Tyler, R.S. und Summerfield, A.Q. (1996). Cochlear implantation- Relationship with research on auditory deprivation and acclimatization. *Ear hear.* 17 (Suppl.), S38-S50.
- Von Harnack, G. (1994). *Kinderheilkunde*. 9. Aufl. Springer Verlag, Berlin.
- Webster, B.W., Popper, A.W. und Fay, R.R. (1992). *The mammalian auditory pathway, Neuroanatomy*. Springer Verlag, New York.
- Welsh, L.W., Welsh, J.J. und Healy, M.T. (1996). Early sound deprivation and longterm hearing. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 105, 877-881.
- Winer, J.A. (1984a). Anatomy of layer IV in cat primary auditory cortex (AI). *Journal of Comparative Neurology* 224, 535-567.
- Winer, J.A. (1984b). The pyramidal neurons in layer III of cat primary auditory cortex (AI). *Journal of Comparative Neurology* 229, 476-496.
- Wood C.C. und Wolpaw J.R. (1982). Scalp distribution of human auditory evoked potentials. II. Evidence for overlapping sources and involvement of auditory cortex. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 54, 25-38.
- Woolsey, C.N. (1960). Organization of cortical auditory system, a review and a synthesis. In: *Neural Mechanisms of the Auditory and Vestibular System*. G. Rasmussen and W. Windle (Eds.). Springfield, Ill, Charles C. Thomas, pp. 165-180.
- Woolsey, C.N. und Walzl, E.M. (1942). Topical projection of nerve fibers from local regions of the cochlea to the cerebral cortex of the cat. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 71, 315-344.
- Zenner, H.P. (1994). Hören und Sprechen: Kommunikation des Menschen. In: Klinker, R. und Silbernagl, S., *Lehrbuch der Physiologie*, Thieme Verlag, Stuttgart.
- Zwicker, E. und Feldtkeller, R. (1967). *Das Ohr als Nachrichtenempfänger*. 2. Auflage. Hirzel Verlag, Stuttgart.

7. Anhang

Die Arbeitsoberfläche von Show-Average V2.02 ist in Abb. 7.1 dargestellt. Sie zeigt die simultane Bearbeitung der Datentabelle und der hochaufgelösten Potentialverläufe. Die Bedienung erfolgt über die Maus.

Es folgt ein isolierter Ausdruck der Raster-Suchfunktion von FIT V1.01. Die zu bearbeitende Intensitätsfunktion wird dem Anwender von FIT V1.01 vorgestellt. Die Suchgrenzen für die Parameter a..d und aa..dd werden daraufhin vom Anwender eingegeben. FIT V1.01 erkennt selbständig, ob die Grenzen sinnvoll sind, indem Bereiche kurz hinter den Grenzen verglichen werden mit Bereichen, die sich noch innerhalb der Grenzen befinden.

Dieser Raster-Suchfunktion sind weitere nachgeschaltet, die für die Ergebnisse mit den niedrigsten Standardabweichungen, wiederholt ein noch feineres Suchraster setzen. Durch die weitgehende Vermeidung von Fließkommarechnungen wird die Rechengeschwindigkeit (vor allem auf 80486-Prozessoren) erheblich erhöht.

*Function DurchsucheRaster (ZeigeAlles:boolean) : longint;
{Suche die am besten passende Funktion bei gegebenen Parametergrenzen
und Rastergrößen. Gib die Summe der quadrierten Abweichungen der
besten Funktion zurück:}*

Var

*BestWert, Wert : longint;
imn, imx, i : byte;
a,b,c,d,aa,bb,cc,dd : word;
FitAnzahl : longint;*

*Procedure ZeigeErledigteProzent;
begin
gotoxy(1,4);
write(BestWert,' - ',(FitAnzahl/FitGesamtanzahl*100):3:0,
' % erledigt. '); end;*

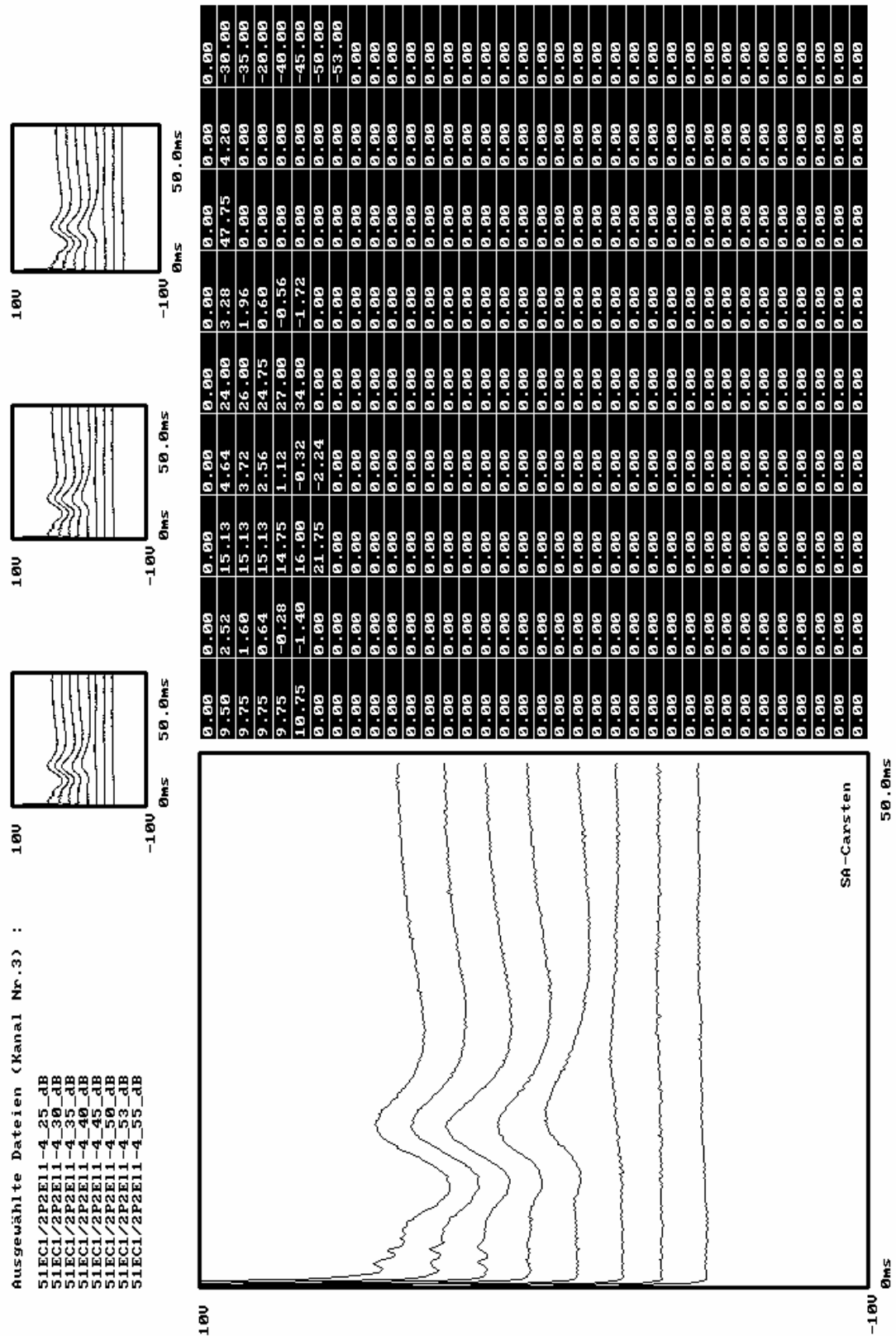


Abb. 7.1: Die Benutzeroberfläche des Computerprogramms Show-Average zum Erstellen von Intensitätsfunktionen.

```

Procedure TesteObAbbruch;
var ch:char;
begin
  if keypressed then begin ch:=readkey;
    if ch='e' then a:=amx+1; end; end;

    function GibQuadriertenAbstand(pos : word) : longint;
    {Abstandberechnung realer Punkt – Funktion;}
    var y : real;
    begin
      y:= (a* EXP(d*LN(dB[pos]/b)) ) /
        (c+ EXP(d*LN(dB[pos]/b)) ) -
        (aa* EXP(dd*LN(dB[pos]/bb)) ) /
        (cc+ EXP(dd*LN(dB[pos]/bb)) );
      GibQuadriertenAbstand:=sqr( round(uV[pos]-y) ); end;

begin

  {Suchen der Datenpunkte im array ->imn, imx;}
  {(imn, imx : Grenzen des Datenfiles in Zeilen)}
  for i:=1 to 20 do if (dB[i]<>0) and (uV[i]<>0) then imx:=i;
  for i:=20 downto 1 do if (dB[i]<>0) and (uV[i]<>0) then imn:=i;

  {Zeige voraussichtliche Bearbeitungszeit;}
  Textmodus_ein; write('Berechne Bearbeitungszeit...'); ErmittleZeit;
  Textmodus_ein; FitAnzahl:=0;
  writeln('Erwartete Zeit [486/133] : ',
    round(FitGesamtanzahl/C133), 's. Abbrechen: "e" ');

  {Setze Parameter auf ,Start':}
  a:=amn; b:=bmn; d:=dmn; c:=cmn;
  aa:=aamn; bb:=bbmn; dd:=ddmn; cc:=ccmn;
  as:=0; bs:=0; cs:=0; ds:=0;
  aas:=0; bbs:=0; ccs:=0; dds:=0;
  BestWert:=2147000000;

  {Hauptschleife;}
  while a<=amx do begin
    while b<=bm x do begin
      while c<=cm x do begin
        while d<=dm x do begin

```

```

while aa<=aamx do begin
while bb<=bbmx do begin
while cc<=ccmx do begin
while dd<=ddmx do begin

    Wert:=0; inc(FitAnzahl);
    for i:=imn to imx do begin
        inc(Wert,GibQuadrantenAbstand(i)); end;
    if Wert<BestWert then begin
        as:=a; bs:=b; cs:=c; ds:=d;
        aas:=aa; bbs:=bb; ccs:=cc; dds:=dd;
        BestWert:=Wert; end;
    if ZeigeAlles then begin
        gotoxy(1,20);
        writeln(a,' ',b,' ',c,' ',d,' ',aa,' ',bb,' ',cc,' ',dd,' ',
        BestWert); end;

    inc(dd,dr); end;
    inc(cc,cr); dd:=ddmn; ZeigeErledigteProzent; end;
    inc(bb,br); cc:=ccmn; dd:=ddmn; TesteObAbbruch; end;
    inc(aa,ar); bb:=bbmn; cc:=ccmn; dd:=ddmn; end;
    inc(d,dr); aa:=aamx; bb:=bbmx; cc:=ccmx; dd:=ddmx; end;
    inc(c,cr); d:=dmx; aa:=aamx; bb:=bbmx; cc:=ccmx; dd:=ddmx; end;
    inc(b,br); c:=cmx; d:=dmx; aa:=aamx; bb:=bbmx; cc:=ccmx;
    dd:=ddmx; end;
    inc(a,ar); b:=bmx; c:=cmx; d:=dmx; aa:=aamx; bb:=bbmx; cc:=ccmx;
    dd:=ddmx; end;

DurchsucheRaster:=BestWert;
GotoXY(1,8); write(,Beste Parameter ermittelt!'); end;

```

Im Gegensatz zu FIT V1.01 kann NetFit V4.00 zusätzlich die Suchparametergrenzen selbständig setzen, dadurch beliebig viele Intensitätsfunktionen automatisch anpassen und über die Ansteuerung eines Computernetzwerkes die Rechenzeit minimieren (s.a. 3.5). Die gefundenen Intensitätsfunktionen werden automatisch ausgewertet, Latenzen, Maximalamplituden, 10-, 50-, 90%-Werte werden in ASCII-Dateien gesichert. Abb. 4.8 a-d sind NetFit-Graphiken.

Im folgenden ist die isolierte Routine der automatischen Parametererkennung abgedruckt.

Procedure AutoDetect (SF:boolean);

{Setze die Parametergrenzen (aMin/aMax bis ddMin/ddMax) und die Rastergröße (aRaster-dRaster). Die Datei ist bereits eingelesen. Wenn SF eingeschaltet, dann etwas gröberes Suchraster verwenden:}

var i, imn, imx : word;

dbtt, uvhh, dbhh, ihh : word; {Maximum}

begin

{Suchen der Datenpunkte im array ->imn, imx}

for i:=1 to 20 do

if (dB[i]<>0) and (uV[i]<>0) then imx:=i;

for i:=20 downto 1 do

if (dB[i]<>0) and (uV[i]<>0) then imn:=i;

{Ermittle höchsten Punkt:}

uvhh:=0;

for i:=imn to imx do

if uv[i]>uvhh then begin uvhh:=round(uv[i]);

dbhh:=db[i]; ihh:=i; end;

{Ermittle stärksten Reiz:}

dbtt:=60;

for i:=imn to imx do

if db[i]<dbtt then dbtt:=db[i];

{Ermittle Kurvenform:}

factor:=1;

for i:=imn to imx do

if (uv[i]<uvhh-2) and (db[i]>dbhh) then factor:=-1;

{Setze die Parameter für factor=1 (doppelt ansteigende Kurve):}

if factor=1 then begin

*aMax:=uvhh*3; if aMax>600 then aMax:=600; aaMax:=aMax;*

aMin:=15;

aaMin:=1;

bMax:=dbtt+8; bMin:=dbtt-8; bbMin:=dbtt; bbMax:=dbhh;

cMax:=100; ccMax:=cMax; cMin:=1; ccMin:=cMin;

dMin:=2; dMax:=uvhh div 20+20; ddMin:=dMin; ddMax:=dMax;

```

aRaster:=aMax div 15;
if SF then begin
    aMax:=uvhh*2; aRaster:=aMax div 10; aaMax:=aMax; end;
bRaster:=4;
if SF and (dbtt>4) then begin
    bMax:=dbtt+6; bMin:=dbtt-4; end;

cRaster:=22;
if SF then cRaster:=44;
dRaster:=uvhh div 100+3; end;

if SF then inc(dRaster,2);

{Setze die paRasterameter für Factor=-1 (wieder abfallende Kurve):}
if factor=-1 then begin
    aMax:=uvhh+uvhh div 4; aMin:=uvhh- uvhh div 20;
    aaMax:=uvhh div 2 + uvhh div 3; aaMin:=1;
    bMax:=dbhh;
    if dbtt-4<0 then bMin:=1
        else bMin:=dbtt-4;

    bbMax:=dbhh+4; bbMin:=dbhh-8;
    cMax:=100; ccMax:=cMax; cMin:=1; ccMin:=cMin;
    dMin:=2; dMax:=uvhh div 20+20; ddMin:=dMin; ddMax:=dMax;

    aRaster:=aMax div 20;
    if SF then aRaster:=aMax div 15;
    bRaster:=4;
    if SF then begin
        bMax:=dbtt+6; bMin:=dbtt-4; end;

    cRaster:=22;
    if SF then cRaster:=44;
    dRaster:=uvhh div 100+3; end;

if SF then inc(dRaster,2); end;

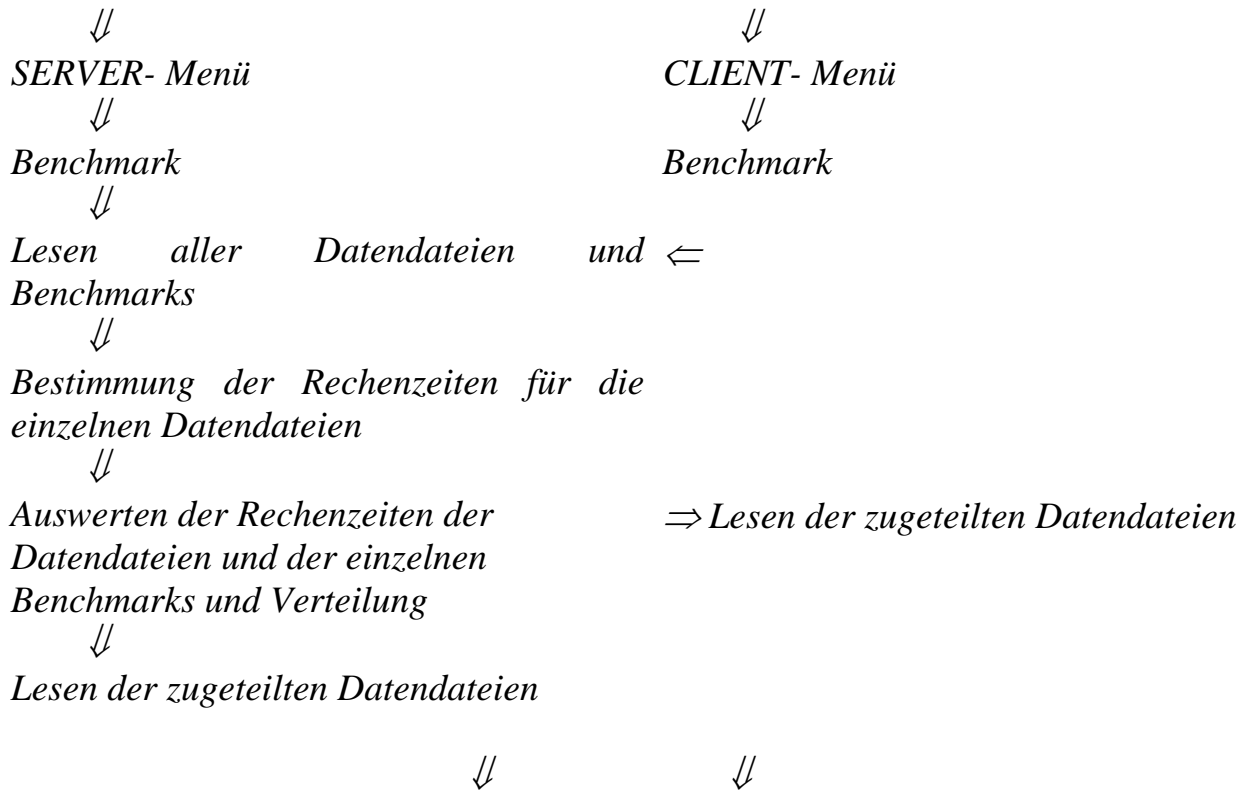
```

Zusätzlich zu dieser Routine ist für NetFit V4.00 eine Übersicht über den Netzwerkprogrammteil dargestellt. Auf einem Netzcomputer wird das Servermenu gewählt. Auf den übrigen Netzcomputern wird das Clientmenu

gestartet. Daraufhin liest der Servercomputer alle Benchmark-Werte (Computergeschwindigkeitsmesser) ein, sowohl sein eigenes als auch die aller Clients. Dann teilt der Server sich und den Clients die Auswerteaufgaben zu. Basis dieser Zuteilung ist neben den Benchmarks eine kurze Hochrechnung der Rechenzeiten der einzelnen Dateien. Durch die Auswerteschleife werden die einzelnen Kurven angepaßt und die Anpassungsdaten danach abgespeichert.

Die Auswerteschleife ist auf DOS-Basis verfaßt. Unter Microsoft Windows for Workgroups 3.11 läuft NetFit V4.00 problemlos, ebenso unter Windows 95.

Übersicht über NetFit V4.00:

HAUPTMENU*AUSWERTESCHLEIFE*

- Parametergrenzen setzen
 \Downarrow (\Uparrow)
- Rastersuchroutine
 \Downarrow (\Uparrow)
- Für beste bis dahin gefundene Parameter neue engere Grenzen mit feinerem Raster setzen
 \Downarrow (\Uparrow)
- Parameter, Graphen und die gesuchten Kurvencharakteristika abspeichern

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Rainer Klinke danke ich an dieser Stelle für die Themenstellung und seine unermüdliche und erfolgreiche Unterstützung des Projekts.

Herr Dr. Rainer Hartmann gab mir zahlreiche praktische und theoretische Ratschläge, wofür ich ihm besonders dankbar bin.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Andrej Kral für seine vielen Hilfestellungen und seine Diskussionsbereitschaft.

Herrn Karl-Friedrich Winter danke ich für seine Hilfe beim Versuchsaufbau.

Frau Dr. Sylvia Heid und Herrn Dr. Jochen Tillein bin ich für ihre hilfreichen Ratschläge dankbar.

Frau Natalie Krimmel danke ich für die stets gute Zusammenarbeit.

Der gesamten Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Rainer Klinke danke ich für die interessante Zusammenarbeit und das freundliche Arbeitsklima.

Lebenslauf

1. Persönliche Daten:

Name: Carsten Fritzsch
 Geburtsdatum: 11.12.1971
 Familienstand: ledig
 Wohnort: Schilbachweg 8
 64287 Darmstadt

2. Ausbildung:

1978 – 1982	Christian-Morgenstern-Schule in Darmstadt
1982 – 1991	Ludwig-Georg-Gymnasiums in Darmstadt
1991 – 1992	Wehrdienst
WS 1992	Immatrikulation an der Goethe-Universität Frankfurt im Fachbereich Medizin
WS 1999	Abschluß der ärztlichen Prüfung mit der Gesamtnote 2.
Nebentätigkeiten: 1990	Max-Planck-Institut für Biophysik in Frankfurt bei Prof. Dr. Fahrenholz
1992 – 1993	Elektroniklabor der Laser Optik Technologie (LOT) in Darmstadt
Studentische Hilfskraft: WS 1994	Zentrum der Anatomie der Goethe-Universität in Frankfurt bei Prof. Dr. Braack
WS 1994 - SS 1997	Elektrophysiologisches Labor des Physiologischen Instituts III der Goethe- Universität in Frankfurt bei Prof. Dr. Klinke
EDV-Kenntnisse:	Textverarbeitung, Statistik- und Tabellenkalkulationsprogramme, Programmieren (Assembler, Pascal)

Frankfurt, 30.11.1999

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die im Fachbereich Humanmedizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Corticale Potentiale bei der gehörlosen weißen Katze, evoziert durch elektrische Reizung des Hörnervs

im Zentrum der Physiologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. R. Klinke mit Unterstützung durch Herrn Dr. R. Hartmann ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel verwendet habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt, 1.10.1998

Carsten Fritzschn.